

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. Höffler

### Redaktion:

K. Luzar

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin  
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55  
www.akdae.de  
e-mail: avp@akdae.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

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

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten/AiP: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission [abo@akdae.de](mailto:abo@akdae.de). Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2005



## Editorial

Sortis®: Versucht Pfizer die Politik zu erpressen? Seite 2

## Das aktuelle Thema

Hinweise zur Risikominderung bei Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben) Seite 3

Der Nachweis der medikamentösen Unterversorgung der GKV-Patienten durch das Gutachten von Fricke & Pirk – methodisch misslungen Seite 9

## Therapie aktuell

Welche Arzneimittel sollte man bei Kinderwunsch meiden? Seite 10

„Alternative“ im Vergleich zur konventionellen Therapie bei der akuten unkomplizierten Otitis media (AOM) bei Kindern Seite 13

Konservative Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus – ist dies eine Alternative zur Hysterektomie? Seite 13

Behandlung der Neuritis vestibularis Seite 14

Inhalatives Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus Seite 15

Verhindert Acarbose kardiovaskuläre Erkrankungen? Seite 16

Intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen bei Arthrose Seite 18

Aktuelle Arzneitherapie der Schizophrenie: Empfehlungen für den Allgemeinarzt Seite 20

Therapie der akuten Venenthrombosen mit Fondaparinux im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen Seite 22

Einsatz des Migränemittels Frovatriptan (Allegro®) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Seite 23

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Aldosteronantagonismus – ein altes Wirkprinzip mit neuem Wind? Seite 24

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Migräne führt zu erhöhtem Schlaganfallrisiko – Risiko wird durch Triptane nicht erhöht Seite 26

Depression und Suizidalität als UAW häufig angewandter Arzneimittel Seite 26

Kompletter Haarausfall nach Etanercept (Enbrel®) Seite 28

Klinische Studien und Praxisalltag am Beispiel Spironolacton Seite 28

Könnte eine Selengabe statininduzierte Myopathien verhindern? Seite 30

Anfälle von Schlafwandeln als mögliche Folge einer Interaktion von Valproinsäure und Zolpidem Seite 31

Leserbrief Seite 32

## Zitate

Statine und Koronarinfarkt, die Ergebnisse der GRACE-Studie Seite 32

Rückgang der Schlaganfallhäufigkeit in England Seite 33

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Frage eines Hausarztes zur Meningokokkenimpfung Seite 34

## ... was uns sonst noch auffiel

Leserbrief Seite 35

## In eigener Sache

Ernst-von-Bergmann-Plakette für Professor Dr. med. Dietrich Höffler Seite 35

## Sortis®: Versucht Pfizer die Politik zu erpressen?

Zu Beginn des Jahres sind die ersten Festbeträge zu patentgeschützten Arzneimitteln in Kraft getreten, darunter auch die zu den Statinen. Der Hersteller von Atorvastatin (Sortis®), die Firma Pfizer, hat bekanntlich den Preis für ihr Statin nicht gesenkt. Damit wurde eine Problematik in die Arztpraxen getragen, die in dieser Form bisher einmalig ist. Der Patient muss nun entscheiden, ob er bereit ist, den Differenzbetrag für seine Atorvastatin-Behandlung (pro Jahr etwa 200,00 Euro) aus eigener Tasche zu bezahlen oder ob er mit der Verordnung eines anderen Statins „zufrieden“ ist. Diese Entscheidung wird er in Absprache mit seinem Arzt treffen, und es ist anzunehmen, dass dieser wegen seiner Fachkenntnisse dabei die entscheidungsrelevanten Argumente einzubringen hat. *Er* muss entscheiden, welches Statin die adäquate Behandlung darstellt.

Zur Rekapitulation: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Juli 2004 die Einteilung der Festbetragsgruppen aufgrund einer fachlichen Empfehlung seines Unterausschusses Arzneimittel vorgenommen. Dieser Empfehlung lag auch eine sachverständige Beratung durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zugrunde. Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit hat die Entscheidung des G-BA nicht beanstandet, diese ist daher rechtmäßig. Die Krankenkassen haben daraufhin die Festlegung der Festbeträge vorgenommen.

Schon früh zeichnete sich ab, dass Pfizer die Entscheidung des G-BA nicht hinnehmen würde. Durch massive Interventionen bei vielen einzelnen an den Entscheidungen beteiligten (und auch nicht beteiligten) bis hinauf in das Bundeskanzleramt wurde Lobby-Arbeit betrieben. Schließlich nehmen etwa 2%

(sic!) der Bundesbürger das Präparat ein, und die Gewinne würden durch Festbeträge beträchtlich schrumpfen. Auch hat das deutsche Preisgefüge Signalcharakter für die Preise in den anderen europäischen Ländern.

Unterstützt hat der Hersteller seine Maßnahmen durch eine bundesweite Anzeigenkampagne, die wegen ihrer problematischen Aussagen („Ab Januar wird gespart. An der Gesundheit von Millionen Herz-Kreislauf-Patienten.“; „Zugang zum besten Cholesterinsenker erschwert“; „eine Entscheidung, die gegen das Gesetz verstößt“) nicht nur Verfahren der Aufsichtsbehörden gegen sich ausgelöst hat (Verstoß gegen das Heilmittelwerbegesetz). Die Kampagne erzeugt Angst und verunsichert in ethisch verwerflicher Weise die Öffentlichkeit. Gerade dieser letzte Aspekt ist umgehend und in unmissverständlicher Weise von der Bundesgesundheitsministerin moniert worden.

Ohne Frage haben wir es mit einem Kampf eines großen Industrieimperiums gegen unser Gesundheitssystem zu tun, wobei noch nicht feststeht, ob aus Sicht des Herstellers die Gegner vor allem die Politik, bestimmte Einrichtungen des Systems (G-BA, AkdÄ, Krankenkassen...), oder vor allem die Patienten sind. Gegenstand des Streits sind ökonomische Interessen und nicht etwa die beste Gesundheitsversorgung der Patienten. Kritische Fachkreise haben sich einhellig für die Richtigkeit der Einteilung der Festbetragsgruppen der Statine ausgesprochen, da nach den Kriterien des G-BA eine Herausnahme von Atorvastatin nicht zu rechtfertigen ist. Diese Einteilung wird auch einer gerichtlichen Überprüfung standhalten. Niemand wird bestreiten, dass eine neue wissenschaftliche Datenlage in Zukunft zu einer Überprüfung und ggf. auch Änderung der Einteilung führen kann.

Die entstandene Situation hat zu einer neuartigen Bewährungsprobe der Arzt-Patienten-Beziehung geführt, weil finanzwirksame Zuzahlungen des Patienten ins Spiel kommen. Die Entscheidung des verschreibenden Arztes, ob er seinem Patienten die Zuzahlung empfiehlt, damit dieser weiterhin Atorvastatin einnehmen kann, muss fachlich im Einzelfall begründbar sein. Sie muss sich an der wissenschaftlichen Datenlage orientieren, ob denn nun Unterschiede zwischen Atorvastatin und anderen Statinen bestehen oder nicht, und ob die individuelle Behandlungssituation eine Empfehlung rechtfertigt. Der Arzt muss sich also spätestens jetzt mit der einschlägigen Primärliteratur auseinandersetzen. Es genügt nicht, „auf Nummer Sicher“ zu gehen und Atorvastatin zu verschreiben, um sich nicht vorzuwerfen, etwas versäumt zu haben. Dann hätte Pfizer sein Ziel erreicht, das System zu erpressen. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass bestimmte Patienten in bestimmten Situationen von Atorvastatin in bestimmten Dosierungen profitieren. Hier dürfen wir auf eine aktive fachliche Diskussion in den nächsten Monaten gespannt sein.

Und noch eins: Hat nicht der Arzt schon seit jeher die Verpflichtung, sich bei jeder Verschreibung mit der wissenschaftlichen Evidenzlage im Verhältnis zu den verursachten Kosten auseinander zu setzen („Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“)? Eine Verschreibung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (d. h. zu Lasten der Allgemeinheit der Versicherten) war und ist doch schon immer ein verantwortlicher Akt gewesen, wie er sich von einer positiven oder negativen Empfehlung von Atorvastatin, jetzt allerdings zu Lasten des privaten Geldbeutels, grundsätzlich nicht unterscheidet.

Wir meinen, dass sich Ärzteschaft und Patienten durch die neu entstandene Situation nicht auseinander dividieren, geschweige denn erpressen lassen dürfen. Wir fordern die Ärzte auf, sich mit den wissenschaftlichen evidenzbasierten

Grundlagen ihrer Verschreibungsentscheidungen zu befassen, wobei die AkdÄ helfend zur Seite steht. Vergessen wollen wir dabei nicht, dass mit den Festbeträgen für patentgeschützte Arzneimittel ein notwendiges und effizientes, politi-

sches Instrument zur Verfügung steht, die langfristige Finanzierbarkeit einer guten Arzneimittelversorgung zu gewährleisten.

AkdÄ

## Das aktuelle Thema

# Hinweise zur Risikominderung bei Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben)

Mit der Einführung selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) stehen seit 1999 erstmals wirksame nichtsteroidale Antiphlogistika mit geringeren gastrotoxischen und pseudoallergischen Effekten (Aspirin-Asthma) zur Behandlung rheumatischer Beschwerden und degenerativer Gelenkrankheiten zur Verfügung. Seitdem haben sich die COX-2-Hemmer zu einer besonders erfolgreichen Arzneimittelgruppe entwickelt. Im Jahre 2003 wurden allein in Deutschland 134 Millionen Tagesdosen für Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet (Abbildung 1), sodass bei einer mittleren Anwendungsdauer von 70 Tagen schätzungsweise 1,9 Millionen GKV-Patienten mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden (1). Der größte Teil der Verordnungen entfiel mit 81 Millionen Tagesdosen auf Rofecoxib (Vioxx®). Für viele Ärzte war daher die weltweite Marktrücknahme von Vioxx® durch die amerikanische Herstellerfirma Merck & Co. am 30. September 2004 völlig überraschend. Sie erfolgte aufgrund von Zwischenergebnissen kurz vor Ende einer Dreijahresstudie (APPROVe) (2).

### Erfolgte die Marktrücknahme von Vioxx® zu spät?

Die multizentrische APPROVe-Studie untersuchte die Wirkung einer dreijährigen Behandlung mit Rofecoxib (1 x 25 mg/Tag) auf das Wiederauftreten von Dickdarmpolypen bei Patienten, die bereits Kolonadenome hatten (2). Die Aufnahme der Patienten in die Studie begann im Jahr 2000. Die Studie wurde an

rund 2600 Patienten im Alter von 40 bis 96 Jahren durchgeführt. Patienten mit manifesten kardiovaskulären Krankheiten waren von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen. Acetylsalicylsäure (bei ca. 20%) war als Begleitmedikation erlaubt. Insgesamt traten während fast drei Jahren unter Placebo 25 kardiovaskuläre Ereignisse in 3315 Patientenjahren (0,75 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und unter Rofecoxib 45 kardiovaskuläre Er-

eignisse in 3041 Patientenjahren (1,48 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) auf. Das relative Risiko lag bei 1,958 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 1,201 bis 3,192 ( $p = 0,0071$ ). Die Mortalität war in beiden Behandlungsgruppen mit je fünf Todesfällen in der Rofecoxibgruppe und der Placebogruppe gleich.

Dem dramatischen „Ende“ von Vioxx® waren viele Warnsignale vorausgegangen-

Mio. DDD

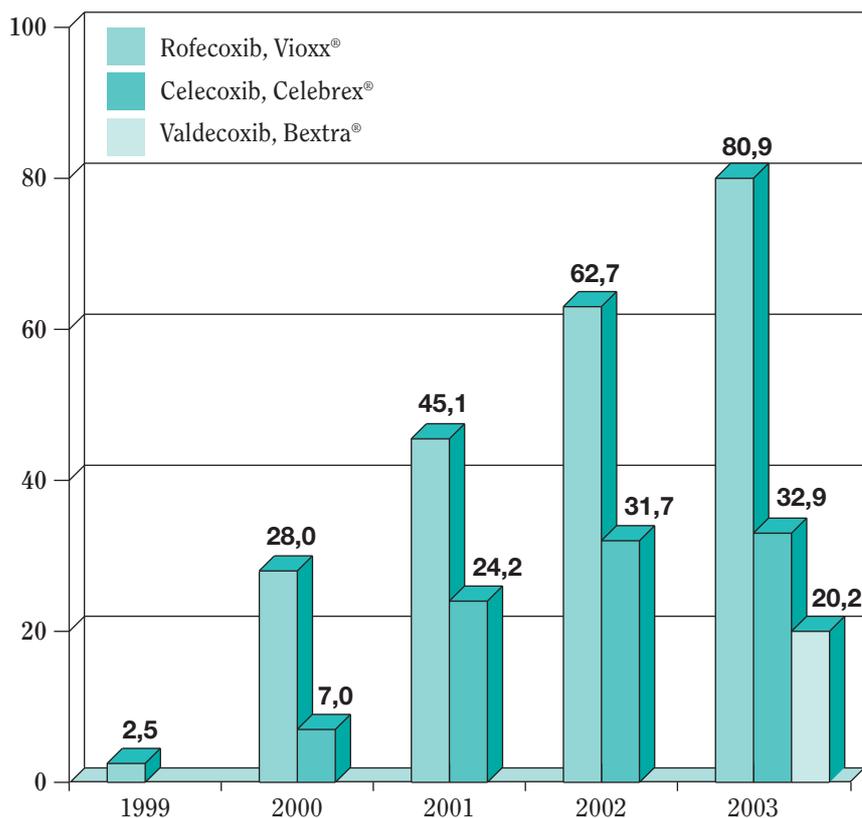


Abbildung 1: Vertragsärztliche Verordnungen von COX-2-Hemmern in Deutschland. DDD: Definierte Tagesdosen. Daten nach Böger RH, Schmidt G (1).

gen. Die von der Pharmakologie erwarteten Probleme manifestierten sich erstmalig in der VIGOR-Studie, in der Patienten (Alter 58 ± 9 Jahre) mit rheumatoider Arthritis bis zu einem Jahr mit der doppelten der zugelassenen Dosis von Rofecoxib (1 x 50 mg/Tag) behandelt wurden (3). In der Behandlungsgruppe ereigneten sich signifikant mehr Herzinfarkte als in der mit Naproxen (2 x 500 mg/Tag) behandelten Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im September 2000 berichtet. Am 23. November 2000 publiziert (vgl. 37). Am 15. Dezember 2000 wurde in Deutschland darüber berichtet (vgl. 38). Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat als zuständige Arzneimittelbehörde erst im Februar 2001, 20 Monate nach der am 21. Mai 1999 erfolgten Zulassung, ein Beratungskomitee einberufen, um die potenziellen kardiovaskulären Risiken von Rofecoxib und anderen Coxiben zu diskutieren. Inzwischen wird weltweit die Frage gestellt, warum es so lange gedauert hat, bis die amerikanische Merck & Co. und die FDA angemessen auf die Warnsignale reagierten (4). Ein amerikanischer Kardiologe erhebt den Vorwurf, dass Merck & Co. und die FDA die öffentliche Gesundheit vernachlässigt hätten und dafür verantwortlich seien, dass keine geeigneten Maßnahmen ergriffen worden sind, um die Risiken von Tausenden von Patienten abzuwenden (5). Nach einem internen Memorandum der FDA vom 30.09.2004 könnte die Verordnung von Rofecoxib in der Zeit von 1999 bis 2003 allein in den USA zusätzlich 27.785 akute Myokardinfarkte und plötzliche kardiale Todesfälle verursacht haben (6). Inzwischen dokumentieren firmeninterne E-Mails, die am 1. November 2004 im Wall Street Journal veröffentlicht wurden (7), dass Merck & Co. aufgrund des Wirkungsmechanismus von Rofecoxib bereits ab 1996 kardiovaskuläre Risiken befürchtet hat und drei Jahre später nach den ersten vorläufigen Ergebnissen der VIGOR-Studie über die Herzinfarkte und Schlaganfälle informiert war. Eine aktuelle kumulative Metaanalyse von 18 randomisierten Studien und elf Beobachtungsstudien mit insgesamt 20.742 Patienten hat ein 2,3fach höheres Herzinfarkttrisiko für Rofecoxib gezeigt, das bereits aus den bis Ende 2001 publizierten

Studien hervorgegangen sein soll (8). Die Kontrollgruppe (Plazebo, Nicht-Naproxen, Naproxen) und die Studiendauer hatten keinen signifikanten Einfluss auf das relative Risiko. Nach Auffassung der Autoren hätte Rofecoxib schon mehrere Jahre früher vom Markt genommen werden müssen (8).

### COX-2-Hemmer: „Super-Aspirine“ oder „Anti-Aspirine“?

Wichtiger als die Aufklärung der möglichen Versäumnisse im Fall Rofecoxib ist jedoch im Augenblick die vergleichende Risikobewertung der übrigen am Markt befindlichen COX-2-Hemmer (Tabelle 1). Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) sind in Deutschland weiterhin vier COX-2-Inhibitoren verfügbar, nämlich Celecoxib (Celebrex®), Valdecoxib (Bextra®), Parecoxib (Dynastat®) als parenteral applizierbares Prodrug von Valdecoxib und seit September 2004 Etoricoxib (Arcoxia®). Nach den Ergebnissen der APPROVe-Studie mit Rofecoxib (2) stellt sich die grundsätzliche Frage, ob kardiovaskuläre Risiken ein gemeinsamer pharmakologischer Gruppeneffekt aller COX-2-Hemmer sind. Bei dieser praktisch entscheidenden Frage sei daran erinnert, dass bereits vor der Einführung des ersten COX-2-Hemmers auf potenzielle kardiovaskuläre Risiken der neuen „Super-Aspirine“ hingewiesen wurde (9; 10). Nach tiereperimentellen

Daten und ersten klinischen Studien wurde zunächst angenommen, dass die COX-2-selektiven Substanzen wegen verminderter gastrointestinaler Risiken sicherer, aber genauso wirksam wie die bis dahin verwendeten nichtselektiven Substanzen sind und damit insgesamt eine Verbesserung darstellen. Gleichzeitig bestanden schon damals schwerwiegende und weitverbreitete Bedenken gegen die selektiven COX-2-Hemmer, da die Möglichkeit bestand, dass sie die positiven kardiovaskulären Effekte von Acetylsalicylsäure aufheben und sogar vermehrt kardiovaskuläre Krankheiten auslösen. Um diese Fragen zu beantworten, sollen die grundsätzlichen Unterschiede im pharmakologischen Wirkungsmechanismus der COX-2-Hemmer im Vergleich zu der erwiesenermaßen kardioprotektiv wirkenden Acetylsalicylsäure und den nichtselektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika erläutert werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind Hemmer des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und vermindern dadurch die Entstehung von Schmerz und Entzündung induzierenden Prostaglandinen. Cyclooxygenasen liegen in zwei Isoformen vor, einer konstitutiven Cyclooxygenase 1 (COX 1) und einer induzierbaren Cyclooxygenase 2 (COX 2), die vermehrt in entzündetem Gewebe gebildet wird. COX-2-Hemmer wurden entwickelt, da

Tabelle 1: Vergleich der COX-2-Hemmer. Zusammengestellt nach Daten von Brune und Hinz (9).

Wirkstoff	Präparate Einführung	COX-2 Selektivität	Tagesdosis (mg)	HWZ** (Std.)	Indikation
Rofecoxib (weltweit vom Markt)	Vioxx® 11/1999	35	12,5–50	17	Marktrücknahme am 30.09.2004
Celecoxib	Celebrex® 05/2000	7,6	200–400	10–12	Arthrose, rheumatoide Arthritis
Parecoxib*	Dynastat® 05/2002	30	40–80	8–11	postoperative Schmerzen
Valdecoxib	Bextra® 05/2003	30	10–40	8–11	Arthrose, rheumatoide Arthritis, Dysmenorrhö
Etoricoxib	Arcoxia® 09/2004	106	60–120	22	Arthrose, rheumatoide Arthritis, Gichtarthritis
Lumiracoxib (nicht zugelassen in Deutschland)	Prexige® bisher in GB	ca. 120	100–400	3–6	Arthrose, rheumatoide Arthritis, Dysmenorrhö

\*Prodrug von Valdecoxib

die entzündungshemmenden Wirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistika nach zahlreichen experimentellen Daten durch eine Hemmung der COX 2 vermittelt werden, während die gastrointestinalen Nebenwirkungen überwiegend auf einer Hemmung der COX 1 beruhen, deren Prostaglandine die Magenschleimhaut schützen.

Acetylsalicylsäure ist grundsätzlich ein nichtselektiver Cyclooxygenasehemmer, der sowohl die Thromboxansynthese durch die thrombozytäre Cyclooxygenase 1 wie auch Prostacyclinsynthese in den Endothelzellen durch die dort vorwiegend exprimierte COX 2 blockiert. Bei den zur Thrombozytenaggregationshemmung angewendeten niedrigen Dosierungen der Acetylsalicylsäure wird jedoch die endotheliale Bildung des antiaggregatorischen, vasodilatatorischen Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) nur schwach und vorübergehend gehemmt, während die durch irreversible Acetylierung bedingte Hemmung der thrombozytären Thromboxansynthese für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten von 7 bis 10 Tagen bestehen bleibt (Abbildung 2). Dadurch wird Acetylsalicylsäure zu einem funktionell selektiven COX-1-Hemmer mit ihren hervorragend dokumentierten thrombozytenaggregationshemmenden

Eigenschaften zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen und Herzinfarkten (11). Die traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika vom Typ des Diclofenac, Ibuprofen, Meloxicam oder Naproxen sind weitgehend nichtselektive Cyclooxygenasehemmer und lassen damit das physiologische Gleichgewicht zwischen Thromboxan (TX) und Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) auf etwas erniedrigtem Niveau praktisch intakt (Abbildung 2).

Selektive COX-2-Hemmer wirken genau umgekehrt wie Acetylsalicylsäure auf die beiden vaskulären Prostaglandine. Sie hemmen mit hoher Selektivität die endotheliale Cyclooxygenase 2 und vermindern damit die Bildung des vasodilatatorischen, antiaggregatorischen Prostacyclin ohne einen gleichzeitigen Effekt auf die thrombozytäre Thromboxansynthese, die durch die dort lokalisierte Cyclooxygenase 1 vermittelt wird (11). Dadurch verschieben COX-2-Hemmer das physiologische Gleichgewicht der beiden vaskulären Prostaglandine massiv in Richtung des proaggregatorischen und vasokonstriktorischen Thromboxan. Diese theoretischen Zusammenhänge der Wirkung von COX-2-Hemmern sind auch am Menschen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen nachgewiesen worden. Bereits

1999 wurde gezeigt, dass Celecoxib und Rofecoxib die renale Ausscheidung von Prostacyclinmetaboliten bei gesunden Probanden senken (12; 13). Nach Injektion von Parecoxib (Dynastat®) wird die endothelabhängige Vasodilatation des Unterarms bei Hypertonikern akut gehemmt (14). COX-2-Hemmer sind also nicht, wie bei der Einführung der ersten Wirkstoffe behauptet, „Super-Aspirine“ sondern vielmehr „Anti-Aspirine“. Aufgrund dieser Eigenschaft sind sie allerdings auch nicht mit dem durch alle nichtselektiven Cyclooxygenasehemmern auslösbaren „Aspirin-Asthma“, einer pseudoallergischen Reaktion, assoziiert (15). COX-2-Hemmer gelten bei Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antiphlogistika einschließlich COX-2-Hemmern mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischem Ödem, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben, weiterhin als kontraindiziert (vgl. 27).

### Evidenz für kardiovaskuläre Risiken der COX-2-Hemmer aus klinischen Studien

Erste Hinweise für die aus der Pharmakologie abgeleiteten kardiovaskulären Risiken der COX-2-Hemmer ergaben sich für Rofecoxib (Vioxx®) bereits in der oben beschriebenen VIGOR-Studie, obwohl Patienten mit zerebrovaskulären oder koronaren Risiken aus der Studie ausgeschlossen waren (3). Die erhöhte Herzinfarktrate wurde jedoch von den Studienautoren mit einer „koronarprotektiven“ Wirkung des zum Vergleich herangezogenen Naproxen und der erhöhten Rofecoxibdosierung von 50 mg/Tag erklärt. Nach den Ergebnissen der bereits erwähnten APPROVe-Studie (2) und der Metaanalyse über Rofecoxib-Studien (8) besteht kein Zweifel, dass Rofecoxib auch in der Normaldosierung zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten ohne manifeste koronare Risiken führt.

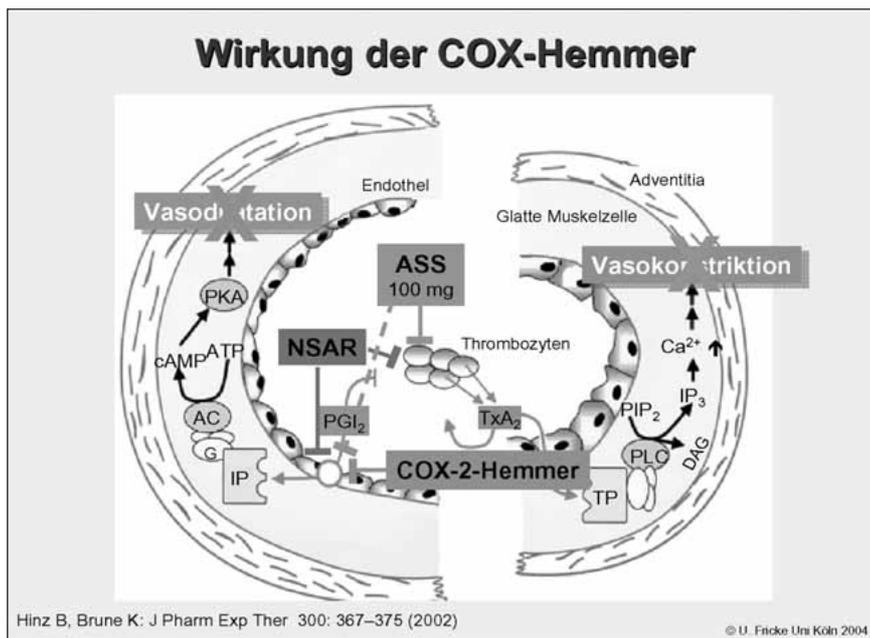


Abbildung 2: COX-2-Hemmer können das Gleichgewicht zwischen proaggregatorischem und vasokonstriktorischem Thromboxan (TX) und antiaggregatorischem, vasodilatatorischem Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) stören (aus Hinz B und Brune K, (10)).

Auch alle übrigen COX-2-Hemmer stehen zurzeit im Verdacht, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Thrombosen zu ver-

ursachen. Es scheint daher angebracht, wissenschaftlich basierte Empfehlungen zur sicheren Verwendung der verbleibenden COX-2-Hemmer zu formulieren. Als hierfür notwendige Hintergrundinformation werden die derzeit verfügbaren Belege zu den kardiovaskulären Risiken weiterer COX-2-Hemmer im Folgenden zusammenfassend dargestellt, um daraus Empfehlungen für die praktische Anwendung abzuleiten.

### **Celecoxib**

Die klinischen Wirkungen von Celecoxib (2 x 400 mg/Tag) wurden erstmals ausführlich in der CLASS-Studie an 8059 Patienten mit den beiden nichtselektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika Ibuprofen (3 x 800 mg/Tag) und Diclofenac (2 x 75 mg/Tag) verglichen (16). Anders als in der VIGOR-Studie war Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation in dieser Studie erlaubt. In der ursprünglichen Veröffentlichung hatte Celecoxib ein günstigeres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil als Ibuprofen oder Diclofenac. Außerdem war keine Zunahme kardiovaskulärer Risiken durch Celecoxib erkennbar. Allerdings enthielt die Publikation nur die Daten der ersten sechs Monate einer Einjahresstudie. Als später die Einjahresdaten über die FDA verfügbar wurden, zeigte sich, dass Celecoxib bei gastrointestinalen Ulzera und Ulkuskomplikationen, also den vordefinierten primären Studienendpunkten, keine statistisch sichtbare Überlegenheit gegenüber den beiden traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika hatte (17). Ein Vorteil von Celecoxib fand sich nur in einer retrospektiven Analyse der CLASS-Daten bei den Patienten, die keine Acetylsalicylsäure eingenommen hatten. In der Patientengruppe ohne Acetylsalicylsäureschutz war bei dem gleichen retrospektiven Ansatz auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko erkennbar (18).

Wenn bisher auch keine kardiovaskulären Risikodaten zu Celecoxib aus prospektiven Studien verfügbar sind, ergeben die retrospektiven Analysen einen hinreichenden Verdacht für das Vorliegen eines ähnlich erhöhten Risikos wie für andere COX-2-Hemmer. Auch die Daten des deutschen Spontanerfas-

sungssystems (vgl. Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt, 2004; 49: A3365) sprechen für ein weitgehend gleichartiges Risiko von Celecoxib, zumal Celecoxib wie andere COX-2-Hemmer den Blutdruck und die Nierenfunktion beeinflusst (19). Die Herstellerfirma beruft sich dagegen auf mehrere retrospektive Beobachtungsstudien und Nachanalysen, die keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Celecoxib zeigen sollen (20–24). Allerdings wurde in einer dieser Studien (22) ein gegenüber Celecoxib erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rofecoxib nur in den ersten 30 bis 90 Tagen der Behandlung beobachtet, während bei Anwendung von mehr als 90 Tagen kein Unterschied zwischen den beiden Coxiben bestand. In einer anderen Studie wurde darüber hinaus kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Rofecoxib beobachtet (20), sodass diese Methode offenbar keine ausreichende Aussagekraft hat.

### **Parecoxib**

Parecoxib (Dynastat®) ist bisher der einzige COX-2-Hemmer zur parenteralen Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen. Anders als Rofecoxib und Celecoxib wurde Parecoxib an 462 Patienten mit einem manifesten koronaren Risiko nach einer koronarchirurgischen Bypassoperation über einen Zeitraum von 14 Tagen untersucht. Die sequentielle Gabe von Parecoxib (2 x 40 mg/Tag i. v.) über drei Tage gefolgt von elf Tagen Valdecoxib (2 x 40 mg/Tag oral) war im Vergleich zur postoperativen analgetischen Standardtherapie wirksam, war aber mit einer stark erhöhten Rate schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (19% versus 10%) belastet, darunter vier Todesfälle, neun zerebrovaskuläre Störungen, fünf Herzinfarkte und zehn sternale Wundinfektionen (25). Insgesamt traten in der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe in wenigen Tagen genauso viele schwere kardiovaskuläre Komplikationen wie in der wesentlich größeren APPROVe-Studie über drei Jahre auf. Trotz dieser ungünstigen Risikokonstellation erhielt Parecoxib eine Zulassung und ist nach der derzeitigen Fachinformation in Deutschland noch nicht einmal bei Koronarpatienten kontraindiziert (26).

### **Valdecoxib**

Da Valdecoxib (Bextra®) zusammen mit seinem parenteral applizierbaren Prodrug Parecoxib (Dynastat®) untersucht wurde (25), gelten die gleichen Risikoüberlegungen auch für die orale Anwendung des aktiven Metaboliten. Darüber hinaus wurden nach der Markteinführung von Valdecoxib schwere Hautreaktionen und weitere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie, Angioödem) beobachtet, die partiell auf die Sulfonamidstruktur zurückgeführt werden. Eine bekannte Sulfonamidallergie gilt seitdem als Kontraindikation. Auch bei Valdecoxib fehlt in der derzeitigen Fachinformation nach den Studienergebnissen über schwere unerwünschte Wirkungen bei Koronarpatienten eine entsprechende Kontraindikation (27). Vom Hersteller wurde vor kurzem ein besonderer Warnhinweis (black box) in den USA für schwere kutanallergische Reaktionen beantragt. Ab 2005 enthält die USA-Fachinformation diesen Warnhinweis. Zusätzlich wird die Anwendung von Parecoxib und Valdecoxib bei koronarchirurgischen Eingriffen als kontraindiziert bezeichnet.

### **Etoricoxib**

Etoricoxib (Arcoxia®) wurde erst kürzlich im September 2004 in Deutschland auf den Markt gebracht. Publierte Daten über kardiovaskuläre Risiken betreffen bisher lediglich Blutdruckanstieg und Ödementstehung, wobei keine Unterschiede zu konventionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika beobachtet wurden (28). Aus einem Bericht über ein Poster zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen geht allerdings hervor, dass Etoricoxib im Vergleich zu Naproxen ein 1,7fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hat, das allerdings nicht signifikant ist (29). Damit besteht auch für Etoricoxib der Verdacht auf ein ähnliches Risiko wie bei den übrigen COX-2-Hemmern. Die bisherigen Studiendaten müssen jedoch noch ausführlich publiziert werden, bevor eine sorgfältige Bewertung möglich ist.

## Bisherige Maßnahmen zur Risikobewertung der COX-2-Hemmer

Ein europäisches Risikobewertungsverfahren wurde auf Antrag von Frankreich bereits im Juli 2002 vom Arzneispezialitätenausschuss (CPMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) aufgrund der Ergebnisse der VIGOR-Studie eingeleitet, aber erst am 30. April 2004 abgeschlossen (30). Vor allem zu den gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken der Coxibe wurden die Angaben in allen relevanten Abschnitten der Produktinformationen aktualisiert und weitgehend vereinheitlicht. So wurde beispielsweise in die Fachinformation von Vioxx® der folgende Passus über die kardiovaskulären Risiken aufgenommen: „Aufgrund des pharmakodynamischen Profils selektiver COX-2-Hemmer ist besondere Vorsicht bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese angebracht. Geeignete Maßnahmen sind zu ergreifen und die Therapie mit Rofecoxib sollte beendet werden, wenn klinisch eine Verschlechterung spezifischer Symptome dieser Patienten zu beobachten ist“ (31). Ein entsprechender Text findet sich seitdem in den Fach- und Gebrauchsinformationen aller COX-2-Hemmer.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und ihre Mitglieder haben frühzeitig und wiederholt über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der COX-2-Hemmer berichtet (32–37). In der Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen wurde schon 2001 darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen die Indikation zur Gabe von selektiven COX-2-Hemmern aufgrund einer möglichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit Zurückhaltung gestellt werden sollte (32). In den Jahren 2000 bis 2002 erschienen im Deutschen Ärzteblatt ausführliche Darstellungen zur Anwendung und Sicherheit von COX-2-Hemmern. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass der Vorteil der COX-2-Inhibitoren bei Acetylsalicylsäure-bedürftigen Patienten entfällt, beziehungsweise dass die selektive COX-2-

Hemmung mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko erkauft wird (33;37). Folgerichtig wurde in dem Buch „Arzneiverordnungen“ ausdrücklich kein COX-2-Hemmer zur Primärtherapie empfohlen (34). Weiterhin wurden COX-2-Hemmer mit der Auslösung von anaphylaktoiden Reaktionen wie Urtikaria, Blutdruckabfall, Bronchospasmus oder Angioödem in Verbindung gebracht. Zuletzt wurde über seltene Risiken (tödliches hämorrhagisches Lungenödem, toxische epidermale Nekrolyse) nach Rofecoxib und Celecoxib berichtet (36).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 15. Oktober 2004 mitgeteilt, dass nach der Marktrücknahme von Rofecoxib erneut eine aktuelle Bewertung von Sicherheitsdaten für die anderen zugelassenen COX-2-Hemmer (Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib und Parecoxib) auf europäischer Ebene begonnen hat (38). Eine Stellungnahme wird derzeit in den Fachgremien bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) in London erarbeitet und in Kürze vorgestellt.

## Empfehlungen zur Risikobewertung der COX-2-Hemmer

Aufgrund der dargestellten Datenlage schlägt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft folgende Empfehlungen zur Anwendung von allen COX-2-Hemmern vor:

- Coxibe sind bei allen kardiovaskulären Risikopatienten (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, schwere Hypertonie, periphere arterielle Durchblutungsstörungen) aufgrund des pharmakologischen Risikopotenzials und der zahlreichen klinischen Risikodaten kontraindiziert.
- Coxibe sollen bei Patienten über 65 Jahren nur bei strenger Indikationsstellung und mit besonderer Vorsicht wegen der im Alter allgemein erhöhten kardiovaskulären Risiken angewendet werden.
- Die Anwendung von allen Coxiben ist zeitlich zu begrenzen: so lange wie nötig, aber nicht länger als die in Stu-

dien analysierten Behandlungszeiträume, d. h. intermittierend 3 bis maximal 6 Monate.

- Die Anwendung von Coxiben vor oder unmittelbar nach chirurgischen Eingriffen sollte unterbleiben.
- Bei Patienten mit kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiken können traditionelle nichtsteroidale Antiphlogistika plus niedrig dosierte Acetylsalicylsäure plus Protonenpumpenhemmer sowie nichtopioide Analgetika (z.B. Paracetamol) oder schwach wirkende Opioide (z.B. Tramadol, Tilidin-Naloxon, Dihydrocodein) angewendet werden, bis entsprechende epidemiologische Studien vorliegen.

Diese Empfehlungen sollen dazu beitragen, die Anwendung der COX-2-Hemmer risikoärmer zu machen und sie für die kurzfristige Behandlung von Patienten zu erhalten, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen haben.

## Literatur

1. Böger RH, Schmidt G: Antirheumatika und Antiphlogistika. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report, Berlin, Heidelberg, 2004; 388–411.
2. APPROVe-Studie (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX®): Publikation in Vorbereitung.
3. 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: 1520–8, 2.
4. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy: Lancet 2004; 364: 1287–1288.
5. Topol EJ: Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. N Engl J Med 2004; 351: 1707–1709.
6. Graham DJ: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with COX-2 selective and non-selective NSAIDs. FDA-Memorandum 30.09.2004. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf>

7. Wilde MA, Martinez B: Warning signs: E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. Wall Street Journal 01.11.2004.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al.: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364: 2021–2029.
9. Brune K, Hinz B: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scand J Rheumatol 2004; 33: 1–6.
10. DeWitt DL: Cox-2-selective inhibitors: the new super aspirins. Mol Pharmacol 1999; 55: 625–631.
11. Hinz B, Brune K: Cyclooxygenase-2-10 years later. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 367–375.
12. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW et al.: Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 735–741.
13. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA et al.: Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 272–277.
14. Bulut D, Liaghat S, Hanefeld C et al.: Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1663–1667.
15. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 913–921.
16. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247–1255.
17. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA: Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002; 324: 1287–1288.
18. FitzGerald GA: COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov 2003; 2: 879–890.
19. Schwartz JJ, Vandormael K, Malice MP et al.: Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 50–61.
20. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al.: Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. Lancet 2004; 363: 1751–1756.
21. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al.: COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002; 360: 1071–1073.
22. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al.: Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004; 109: 2068–2073.
23. White WB, Faich G, Whelton A et al.: Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. Am J Cardiol 2002; 89: 425–430.
24. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW: Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. Am J Cardiol 2003; 92: 411–418.
25. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al.: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1481–1492.
26. Fachinformation der Firma Pfizer zu Dynastat® 40 mg, Stand April 2004.
27. Fachinformation der Firma Pfizer zu Bextra® 40 mg, Stand Juli 2004.
28. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM: Etoricoxib. Drugs 2002; 62: 2637–2651.
29. Curtis S: Kardiovaskuläre Wirkungen von Etoricoxib. Aus der Stellungnahme zu Arcoxia® der MSD Sharp und Dohme GmbH mit Schreiben vom 13.10.2004.
30. Mitteilung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte: Coxibe: Europäisches Bewertungsverfahren abgeschlossen mit Anordnung aktualisierter Informationen zu gastrointestinalen, kardiovaskulären und dermatalen Nebenwirkungen. 10.09.2004.
31. Fachinformation der Firma MSD Sharp Dohme GmbH zu Vioxx®, Stand Mai 2004.
32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft) 2001.
33. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zur Sicherheit von COX-2-Inhibitoren. Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: A1535.
34. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg): Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie: Arzneiverordnungen, 20. Auflage; 2003; 200–201.
35. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: UAW-News-International: Seltene UAWs von Coxiben. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A1966–A1967.
36. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Anaphylaktoide Reaktionen unter „Coxiben“ (Celecoxib und Rofecoxib). Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: A3132.
37. Brune K, Kalden J, Zacher J, Zeilhofer HU: Selektive Inhibitoren der Zykclooxygenase 2: Evolution oder Revolution? Deutsches Ärzteblatt 2000; 97: A1818–A1825.
38. Brune K: Schlusswort Deutsches Ärzteblatt 2000, 97: A 3444.
39. Weitere Bewertungen der Risiken bei Langzeitanwendung der Coxibe: 15.10.2004. <http://www.akdae.de/46/20041015.html>

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Brune, Erlangen  
brune@pharmakologie.uni-erlangen.de  
Prof. Dr. med.*

*B. Müller-Oerlinghausen, Berlin  
bmoe@zedat.fu-berlin.de*

*Prof. Dr. med. U. Schwabe, Heidelberg  
ulrich.schwabe@urz.uni-heidelberg.de*

# Der Nachweis der medikamentösen Unterversorgung der GKV-Patienten durch das Gutachten von Fricke & Pirk – methodisch misslungen

Es ist bekannt, dass es im Bereich der medikamentösen Behandlung der deutschen Bevölkerung eine Über-, Unter- und Fehlversorgung gibt. Hier benötigen wir eine bessere Datenlage. Wer sich jedoch vom vorliegenden Gutachten von Fricke & Pirk (GmbH) – veröffentlicht am 12.10.2004 im Auftrag des VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.) – wissenschaftlich fundierte Belege für ein Versorgungsdefizit erhoffte, wird von der Qualität dieser Publikation enttäuscht sein (1).

Auf 108 Seiten wird der Versuch unternommen, eine eklatante Unterversorgung der gesetzlich Versicherten mit pharmazeutischen Produkten zu beweisen.

Es mag auf den ersten Blick irritieren, dass die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) so häufig zitiert wird. Dies sollte jedoch nicht darüber hinweg täuschen, dass diese sich am vorliegenden Gutachten ausdrücklich nicht beteiligt hat. Die hier herangezogenen indikationsbezogenen evidenzbasierten Therapieempfehlungen der AkdÄ favorisieren ausnahmslos eine sehr differenzierte Vorgehensweise bei der medikamentösen Behandlung wichtiger Erkrankungen. Sie sprechen sich nicht für den maximalen Einsatz von Arzneimitteln aus und sollten so auch nicht interpretiert werden.

Bereits die Grundannahmen der vorliegenden Publikation des VFA zur Definition der medikamentösen Unterversorgung sind methodisch zu hinterfragen:

## Annahme 1

*Patienten, die medikamentös nicht therapiert sind, sind generell unterversorgt.* Diese Annahme muss relativiert werden. Nur die Patienten, bei denen eine spezifische medikamentöse Therapie notwendig und sinnvoll wäre und die diese nicht

erhalten, können als unterversorgt betrachtet werden.

## Annahme 2

*Patienten bleiben unversorgt, weil ihre Erkrankung nicht erkannt wurde.*

Dieses Problem der Versorgung löst man bekanntlich nicht durch höhere Verordnungszahlen von Arzneimitteln, sondern durch optimierte diagnostische Tests.

## Annahme 3

*Patienten werden nicht leitliniengerecht behandelt und sind demnach unterversorgt.*

Das ist nur die halbe Wahrheit. Eine nicht leitliniengerechte Versorgung birgt potenziell nicht nur die Gefahr der medikamentösen Unterversorgung, sondern ebenso die der Über- und vor allem der Fehlversorgung.

## Annahme 4

*Patienten werden nicht in ausreichender Dosierung versorgt.*

Hier ließen sich in der Tat durch die Anwendung geeigneter Studiendesigns mit sauberer Dokumentation von Medikationsfehlern sowohl Über- als auch Unterdosierungen nachweisen. Ein solches Vorgehen wäre eine wünschenswerte „continuing evaluation of medical care“. Eine entsprechende Datenbasis, wie sie beispielsweise von Taxis et al. (2;3) vorliegt, wurde jedoch bedauerlicherweise nicht herangezogen.

Die alleinige Betrachtung von Verbrauchszahlen ausgewählter Arzneimittel, die beispielsweise in anderen Nationen höher liegen als in Deutschland, ist für den Nachweis einer Unterversorgung ungeeignet. Derartige, rein quantitative Vergleiche im internationalen Vergleich ohne ergänzende Untersuchung der sonstigen pharmakotherapeutischen Versorgung der Bevölkerung in der jeweili-

gen Ursprungsnation sind methodisch abzulehnen.

Versorgungsdefizite in einer Bevölkerung haben meist mehrere Ursachen und lassen sich nach den heutigen Erkenntnissen der Versorgungsforschung monokausal nur unzureichend beschreiben. Wir wissen aus fundierten Untersuchungen von Helmert et al. (4), dass es beim Gesundheitsstatus der deutschen Bevölkerung einen Schichtgradienten gibt. Eine verlässliche Studienlage, die den Nachweis erbringt, dass gesetzlich Versicherte systematisch medikamentös unterversorgt sind, ist der AkdÄ nicht bekannt.

Eine Unterversorgung in der medikamentösen Behandlung kann nicht aus der Anzahl der verordneten definierten Tagestherapiedosen (sog. DDD) auf der Datenbasis des Arzneiverordnungsreports 2003 in Relation zu einfachen Häufigkeitsangaben ausgewählter Krankheiten belegt werden (5).

Bei der „Ist-Analyse in der medikamentösen Versorgung“ ist die Beachtung einfacher epidemiologischer „Basics“ durchaus sinnvoll, wenn man es sich nicht zu einfach machen will. Die einfache bevölkerungsbezogene Häufigkeitsermittlung für „chronische Schmerzerkrankung“ erlaubt beispielsweise keine spezifische Aussage zum notwendigen Einsatzvolumen eines bestimmten Analgetikums.

Die moderne Pharmakoepidemiologie bietet hier ein Methodenarsenal, zum Beispiel die differenzierte Betrachtung nach Krankheitsstadien, Symptomkomplexen, bestehender Medikation usw.

Das vorliegende Gutachten erfüllt weder die Kriterien einer systematischen Übersichtsarbeit über die verfügbare Evidenz zum Zielthema „medikamentöse Unterversorgung“ in Deutschland, noch wer-

den sinnvolle Instrumentarien verwendet, um aus medikamentösen Verordnungsdaten wichtige Schlussfolgerungen für die Versorgungsforschung zu ziehen, wie sie von Glaeske et al. (6) seit mehreren Jahren berichtet werden.

Das formulierte Ziel des Auftragsgutachtens einer möglichst realitätsnahen und umfassenden Darstellung der Versorgungssituation ist verfehlt worden.

Die als Resultat der Untersuchung geforderte „medikamentöse Vollversorgung“ mit Arzneimitteln für die gesetzlich Versicherten wird Hausärzte irritieren, die sich gemeinsam mit ihren Patienten tagtäglich um eine rationale – nicht maximale – medikamentöse Behandlung bemühen.

Sie birgt weiterhin die Gefahr einer Verunsicherung von Millionen Kassenpatienten, schürt ihre Angst, schlechter the-

rapiert zu werden als Privatpatienten, ohne einen Beitrag in Richtung einer rationalen Arzneimittelversorgung in Deutschland zu leisten.

### Literatur

1. Fricke & Pirk (GmbH): Gutachten „Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland“ für VFA – Verband der forschenden Arzneimittelhersteller e.V.; Nürnberg, 2004.

2. Taxis K, Barber N: Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 815–817.

3. Taxis K, Dean B, Barber N: The validation of an existing method of scoring the severity of medication administration errors for use in Germany. *Pharm World Sci* 2002; 24: 236–239.

4. Helmert U, Bammann K, Voges W, Müller R: Müssen Arme früher sterben? Soziale Ungleichheit und Gesundheit in Deutschland. Weinheim und München: Juventa Verlag; 2000.

5. Arzneiverordnungs-Report 2003: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2003. Heidelberg: Springer; 2004.

6. GEK-Arzneimittel-Report 2002. Auswertungsergebnisse aus den Jahren 2000 bis 2001. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 23: Schwäbisch Gmünd: GEK; 2002.

*Dr. med. Beatrice Moreno, Berlin  
beatrice.moreno@akdae.de*

Hrsg.

## Therapie aktuell

# Welche Arzneimittel sollte man bei Kinderwunsch meiden?

### Probleme der Risikobewertung

Einerseits sind heute nur wenige Arzneimittel in Gebrauch, deren Anwendung in der Schwangerschaft erwiesenermaßen ein hohes Fehlbildungsrisiko aufweist (Tabelle 1). Allein die Retinoide haben als „starke Teratogene“ eine dem Thalidomid vergleichbare schädigende Potenz. Andererseits ist die Mehrzahl der heute angebotenen Substanzen formal unzureichend hinsichtlich ihrer Verträglichkeit für den Embryo untersucht. Man kann nicht ausschließen, dass zahlreiche „schwache“ Teratogene noch nicht entdeckt sind. Schwangere – besser noch – alle Frauen im reproduktionsfähigen Alter dürfen nur mit länger eingeführten, erprobten Mitteln behandelt werden. Neue Substanzen sind nur dann in Betracht zu ziehen, wenn ältere unverträglich oder erwiesenermaßen unwirksam sind.

\*Weitere Informationen können im Internet unter [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) abgerufen werden.

In den üblichen Arzneimittelinformationen (Fachinformationen, Beipackzettel, Rote Liste etc.) findet man nicht zwangsläufig den tatsächlichen Stand des Wissens, daher muss weiterführende Literatur und ggf. ein Informationszentrum für Embryonaltoxikologie\* befragt werden (1–3). Nicht selten ist eine Verschreibung von Arzneimitteln erforderlich, die nicht für Schwangere zugelassen sind („Off-label-use“), weil andere Mittel nicht zur Verfügung stehen.

### Analgetika/Antirheumatika

Prostaglandinantagonisten, wie nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Metamizol, Propyphenazon sowie ASS in analgetischer oder antirheumatischer Dosis, sollen ab der 30. Woche nicht mehr genommen werden, da unter anderem der fetale Ductus arteriosus sich darunter vorzeitig schließen kann. Das Gleiche gilt für selektive Cyclooxygenase (COX)-2-In-

hibitoren („Coxibe“), die außerdem unzureichend untersucht sind.

Leflunomid soll nicht verordnet werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen und tierexperimentell bei Ratten Mikrophthalmie und Anophthalmie sowie Hydrozephalus beobachtet wurden. Bisher gibt es jedoch keine vergleichbaren Fallberichte beim Menschen.

Methotrexat ist zu meiden, da ab einer wöchentlichen Dosis von 10 mg ein Fehlbildungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. Penicillamin mit seinem offenbar nur geringen teratogenen Risiko (Cutis laxa?) sollte allenfalls bei Morbus Wilson eingesetzt werden. Orale Goldpräparate sind Antirheumatika der zweiten Wahl während der Schwangerschaft, ein Übergang zum Feten wurde nachgewiesen, jedoch keine Hinweise auf Teratogenität. Sulfasalazin ist als antirheumatische Basistherapie in der Schwangerschaft akzeptabel.

Colchicin ist mit Ausnahme der Behandlung des Familiären Mittelmeerfiebers (FMF) in der Schwangerschaft kontraindiziert, weil Hinweise auf Mutagenität bzw. der Verdacht auf Induktion von Chromosomenaberrationen vorliegen.

Zu den Schmerzmitteln der Wahl gehören Paracetamol (ggf. auch in Kombination mit Codein) und Ibuprofen, ggf. auch Diclofenac. Langzeit-Schmerztherapien mit Opioiden/Opiaten sollten kritisch geprüft werden. Zwar gibt es keine substanziellen Hinweise, dass diese Mittel beim Menschen Fehlbildungen verursachen. Eine „Gewöhnung“ des Feten mit funktionellen Störungen und Übergangsproblemen in der Neonatalperiode sind aber bei allen Opioiden/Opiaten möglich. Bei einer Methadonsubstitution der Mutter sind sie die Regel.

## Antibiotika

Bei Trimethoprim (Cotrimoxazol) ist ein geringer Verdacht auf Neuralrohrdefekte bei Behandlung zwischen der 5. und 7. Woche (nach dem ersten Tag der letzten Regel gerechnet) nicht ausgeräumt. Bei Doxycyclin und anderen Tetrazyklinen kann nach der 15. Woche eine Verfärbung der (Milch-)Zähne auftreten. Zu Gyrasehemmstoffen ist die Datenlage

unzureichend. Bei zwingender Indikation sind Ciprofloxacin oder Norfloxacin die am besten untersuchten Mittel. Es liegen bislang keine Hinweise auf vorgeburtliche Knorpelschädigung beim Menschen vor.

Bei systemischer bzw. parenteraler Applikation von Aminoglykosiden ist eine Ototoxizität auch beim Feten nicht auszuschließen. Bei lokaler Anwendung sind sie akzeptabel.

Antibiotika der ersten Wahl sind Penicilline, die Cephalosporine Cefalexin, Cefuroxim sowie Erythromycin. Bei Unverträglichkeit oder Resistenzen kommen als Reservemittel die anderen Makrolide Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Spiramycin (bei Toxoplasmose im ersten Trimenon) sowie Trimethoprim/Cotrimoxazol (jenseits der 7. SSW) in Frage.

## Antiepileptika

Die klassischen Antiepileptika wurden in der AVP 4/2003 behandelt. Insbesondere Valproinsäure als stärkstes Teratogen in dieser Gruppe sollte im reproduktionsfähigen Alter möglichst gemieden werden. Aufgrund der bisherigen Datenlage gibt es Tendenzen, Lamotrigin bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (und

bei Mädchen) gegenüber klassischen Antiepileptika, vor allem Valproinsäure, zu bevorzugen, wenn eine vergleichbare Wirksamkeit erwartet wird. Hochauflösender Ultraschall in Woche 16 bis 20 zur Bestätigung der normalen fetalen Entwicklung wird generell bei Antiepileptika empfohlen, außerdem Folsäureprophylaxe mit 5 mg/Tag ab Planung der Schwangerschaft bis zum Ende des ersten Trimenon.

Klassische Antikonvulsiva sollen nicht für psychiatrische Indikationen in der Schwangerschaft verwendet werden, da ihr teratogenes Potenzial größer ist als das der Psychopharmaka (Neuroleptika und Lithium).

Diazepam und andere Benzodiazepine sind bei strenger Indikationsstellung akzeptabel. Sedierung, Atemdepression und Trinkschwäche können beim Neugeborenen resultieren, wenn kurz vor der Entbindung behandelt wurde. Länger dauernde Therapie kann ein Floppy-Infant-Syndrom (Apnoe, Hypotonie und Hypothermie) verursachen.

## Antihypertensiva

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie der Hypertonie in der Schwan-

Tabelle 1

Arzneimittel mit erwiesenem embryo- oder fetotoxischem Potenzial beim Menschen

Noxe	(Leit-)Symptome
ACE-Hemmstoffe	Nierenschädigung, Oligohydramnion, Anurie
Androgene Antimetabolite	Maskulinisierung, Multiple Fehlbildungen
Benzodiazepine (hohe Dosis präpartal bzw. Langzeittherapie)	Floppy-Infant-Syndrom
Carbamazepin	Spina bifida, Antiepileptika-Syndrom
Corticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Cumarinderivate (nach Woche 6 p.c.)	Cumarin-Syndrom
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinome
Lithium	Herz-/Gefäßfehlbildungen
Thiamazol	Choanalatresie u.a.
Misoprostol (nach fehlgeschlagenem Abortversuch)	Möbius-Sequenz
Penicillamin	Cutis laxa
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Dosis)	Antiepileptika-Syndrom
Phenytoin	Antiepileptika-Syndrom
Retinoide	Ohr-, ZNS-, Herz-Kreislauf-, Skelett-Fehlbildungen
Tetrazykline (nach 15. Woche)	Verfärbung der Milchzähne
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen u.a.
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte
Valproinsäure	Spina bifida, Valproat-Syndrom

Achtung: Eine Exposition mit einer der genannten Substanzen kann das statistische Risiko einer Schädigung erhöhen. Eine hohe individuelle Schadenswahrscheinlichkeit ist daraus jedoch nicht zwangsläufig abzuleiten – mit Ausnahme der hoch riskanten Retinoide und des Thalidomid!

gerschaft und Stillzeit nicht geeignet. Falls bei Ödemen, bei Herz- oder Niereninsuffizienz eine Therapie erforderlich ist, sollten Einschränkungen der uteroplazentaren Durchblutung, Hämatokrit und Elektrolyte überwacht und ein Oligohydramnion ausgeschlossen werden. Die meisten Erfahrungen liegen mit Thiaziden (Hydrochlorothiazid) vor.

ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten sind kontraindiziert. Zwar gibt es bislang keine Hinweise auf Teratogenität bei Exposition in der Frühschwangerschaft, in der zweiten Schwangerschaftshälfte ist jedoch eine Nierenschädigung beim Feten mit Oligohydramnion, Kontrakturen, Schädelkalottenhypoplasie, Lungenhypoplasie und neonataler Dialysepflichtigkeit möglich.

Kalziumantagonisten sind tierexperimentell zum Teil teratogen, beim Menschen gibt es hierfür keine Hinweise. Lange eingeführte Substanzen (Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil) sind Reservemittel insbesondere nach dem ersten Trimenon. Der Betarezeptorenblocker Metoprolol sowie Methyldopa und Dihydralazin sind Antihypertensiva der Wahl.

## Antikoagulanzen

Cumarinderivate sollten möglichst schon bei Planung einer Schwangerschaft umgesetzt werden, wenn dies die Grunderkrankung der Mutter erlaubt. Jedoch ist nach bisher vorliegenden Erfahrungen selbst bei Umsetzen am Anfang der Schwangerschaft vor Woche acht (nach der letzten Regelblutung) kein Cumarinembryopathierisiko erkennbar, allerdings muss dann mit einem erhöhten Abortrisiko gerechnet werden. Niedermolekulare und unfraktionierte Heparine beinhalten nach heutigem Wissen kein teratogenes Risiko. Gleiches gilt für Low-Dose ASS. Die anderen Antikoagulanzen wie Clopidogrel sind unzureichend untersucht und Aussnahmesituationen vorbehalten.

## Glukokortikoide

Ein geringes Risiko für Gaumenspalten ist zumindest bei Tagesdosen über 10–15 mg/Tag Prednisolon nicht auszuschließen, d.h. strenge Indikation be-

sonders während des ersten Trimenon. Antirheumatische Erhaltungsdosis bei Gelenkerkrankungen, Colitis etc. ist akzeptabel. Bei entsprechender Indikation (Asthmaanfall, Multiple Sklerose, Anaphylaxie) sind hohe Dosen auch im ersten Trimenon kurzzeitig indiziert.

## Psychopharmaka

Psychopharmaka sollten zurückhaltend eingesetzt werden, Antikonvulsiva für psychiatrische Indikationen in der Schwangerschaft sind strikt zu meiden. Bei Lithium sind Herzfehlbildungen möglich, das teratogene Risiko ist jedoch geringer als früher angenommen. Hochauflösender Ultraschall und Echokardiographie des fetalen Kreislaufs nach Exposition im ersten Trimenon werden empfohlen. Spezielle Dosisanpassung in der Schwangerschaft ist erforderlich, auf toxische Symptome beim Neugeborenen ist zu achten.

Unter den Neuroleptika (insbesondere Phenothiazine und Haloperidol) und Antidepressiva (einschließlich SSRI) gibt es ausreichend untersuchte Mittel für Schwangere.

## Retinoide

Isotretinoin zur Therapie der zystischen Akne gehört zu den „stärksten“ heute bekannten Teratogenen mit Fehlbildungen verschiedener Organsysteme und mentaler Retardierung. Die mehrtägige Halbwertszeit erfordert eine mindestens vier-

wöchige Frist nach Absetzen der Therapie bis zur Konzeption. Acitretin bzw. Etretinat zur Behandlung der Psoriasis haben eine mehrwöchige Halbwertszeit. Daher muss nach Absetzen der Therapie zwei Jahre (!) effektiv verhütet werden.

## Schilddrüsenmittel

Thiamazol und Carbimazol sollten in der Schwangerschaft wegen nicht auszuschließender (geringer) Teratogenität gemieden werden, Propylthiouracil ist das Thyreostatikum der Wahl. Thyreostatika dürfen nicht mit Schilddrüsenhormonen kombiniert werden! Therapeutische Dosen von Radiojod können zu bleibenden Schäden an der fetalen Schilddrüse bis hin zur Athyrose führen.

## Literatur

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002; 6. Auflage.
2. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit. München, Jena: Urban & Fischer; 2001; 6. Auflage.
3. Schardein JL: Chemically induced birth defects. New York: Marcel Dekker; 2000; 3. Auflage.

*Dr. med. Christof Schaefer, Berlin  
mail@embryotox.de*

## FAZIT

Jede Frau im reproduktionsfähigen Alter sollte als potenziell schwanger betrachtet und nur mit ausreichend erprobten Medikamenten behandelt werden. Die Auswahl gelingt allerdings nicht mit Hilfe der üblichen Arzneimittelinformationen (Rote Liste etc.). Hierfür sind einschlägige Informationsquellen erforderlich. Nur wenige Medikamente haben ein ausgeprägtes pränatal toxisches bzw. teratogenes Potenzial, viele sind jedoch unzu-

reichend untersucht. Für die meisten Behandlungsindikationen gibt es Mittel mit zu vernachlässigendem Risiko für den Feten. In manchen Fällen ist jedoch eine erweiterte vorgeburtliche Diagnostik mit hoch auflösendem Ultraschall zur Bestätigung der normalen fetalen Entwicklung anzuraten. Individuelle Beratungen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft können beim Verfasser eingeholt werden.

# „Alternative“ im Vergleich zur konventionellen Therapie bei der akuten unkomplizierten Otitis media (AOM) bei Kindern

Ist eine Behandlung der unkomplizierten akuten Otitis media im Kindesalter mit Antibiotika sinnvoll? „Alternative“ Behandlungsstrategien sind sehr populär, waren jedoch bisher nicht Gegenstand größerer kontrollierter klinischer Studien. Jetzt wurde eine Studie vorgelegt, die eine konventionelle Behandlungsstrategie bei der unkomplizierten akuten Otitis media im Kindesalter mit Antibiotika im Vergleich zu Otovowen®, einer fixen Kombination pflanzlich basierter Tinkturen und homöopathischer Potenzen (Zusammensetzung s. Rote Liste), untersucht (1). In beiden Therapiearmen konnte bei Bedarf zusätzlich eine konventionelle Medikation (freie Kombination von Nasentropfen, Mucolytika, Analgetika) verabreicht werden. Als Ergebnis zeigte sich, dass die mit der „alternativen“ Methode behandelten Patienten signifikant geringere otoskopische Befunde und klinische Symptome aufwiesen als Kinder, die konventionell mit Antibiotika behandelt wurden. Auch waren die „alternativen“ Therapiemaßnahmen besser verträglich als die Antibiotikatherapie. Es gab keine Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abwesenheit von der Schule oder vom Kindergarten. Das Schmerzmanagement schien etwas effektiver in der konventionellen Behandlungsgruppe zu sein, vor allen Dingen dann, wenn es den schwereren otoskopischen Befunden zugeordnet wurde. Ähnliche Phänomene konnten auch in anderen Studien bereits

gezeigt werden, z.B. bei Patienten, die weder ein „Alternativmedikament“ noch ein Antibiotikum erhielten, sondern nur eine so genannte „Begleittherapie.“

## Kommentar und Schlussfolgerung

Da die Behandlungsregime in dieser Studie weder randomisiert noch verblindet waren, müssen die Ergebnisse wenigstens zum Teil der Voreingenommenheit der Beobachter zugeschrieben werden. Auch sind die Zahlen klein. Es handelt sich also um einen leider schlechten Lösungsansatz für eine gute Frage. Eine Otitis media acuta, die häufig viral bedingt und manchmal bakteriell sekundär infiziert ist, benötigt mit und ohne Antibiotika etwa den gleichen Zeiträumen zur Ausheilung. Dies ist lange bekannt und wird durch diese Studie trotz ihrer Unzulänglichkeit unterstrichen. Dennoch sollte man aus Sicherheitsgründen den Empfehlungen der Fachgesellschaft folgen, nämlich bei Verdacht auf eine eitrige akute Otitis media ein Kind im Alter von < zwei Jahren von Beginn an mit Antibiotika zu behandeln. Bei älteren Kindern kann man abwarten, insbesondere dann, wenn der behandelnde Arzt die Möglichkeit hat, den Patienten am nächsten Tag wieder zu sehen und den Befund zu kontrollieren. Dann kann aufgrund des klinischen und otoskopischen Befundes für oder gegen eine Antibiotikatherapie entschieden werden.

Offen bleibt die Frage, ob das Medikament Otovowen® in seiner reichlich obskuren Zusammensetzung eine über den Plazebo-Effekt hinausgehende Wirkung hat. Hierzu wäre eine weitere Studie erforderlich.

## Literatur

1. Wustrow TP: Alternative versus conventional treatment strategy in uncomplicated acute otitis media in children: a prospective, open, controlled parallel-group comparison. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 110–119.

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

## FAZIT

Die akute Otitis media im Kindesalter kann bei Kindern über zwei Jahren abwartend behandelt werden, d.h. die Entscheidung, ein Antibiotikum zu geben oder nicht, kann erst bei evtl. klinischer Verschlechterung erfolgen. Bei gleich bleibendem oder gebesserter klinischen Bild kann symptomatisch auch ohne Antibiotikum behandelt werden.

## Konservative Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosis – ist dies eine Alternative zur Hysterektomie?

Blutungsstörungen bei Uterus myomatosis sind die häufigste Indikation zur Hysterektomie. Mit der Entwicklung der Levonorgestrel enthaltenden Spirale Mirena® bestand für die Patientin erstmals die Möglichkeit, gezielt lokalen hormo-

nellen Einfluss auf die Proliferation des Endometriums zu nehmen. Im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie wurde der Einsatz der hormonhaltigen Spirale versus der Hysterektomie hinsichtlich Kosteneffizienz und Patien-

tinnenzufriedenheit untersucht (1). Dabei wurden 236 Frauen randomisiert, 119 erhielten die konservative, 117 die operative Therapie. Fünf Jahre nach Therapiebeginn konnte bzgl. der Therapiezufriedenheit zwischen beiden Patientin-

nengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Jedoch wurden 57 Patientinnen (48 %) der konservativen Gruppe im Laufe der fünf Jahre der Studienzeit hysterektomiert. Eine genaue Aufschlüsselung der Indikation hierzu lag nicht vor. Im Vergleich der direkten und indirekten Kosten zeigte sich eine deutliche Kostenersparnis in der medikamentösen gegenüber der operativen Gruppe, ohne Berücksichtigung der sekundär hysterektomierten Frauen. So beliefen sich die Kosten im Durchschnitt von 2817 \$ gegenüber 4660 \$ in der primär operierten Gruppe.

Vergleichbare Ergebnisse in Lebensqualität und Sexualempfinden konnte eine weitere multizentrische Studie belegen (2). Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen hatten einen nicht erfolgreichen medikamentösen Therapieversuch mit Medroxyprogesteronacetat bereits hinter sich. Als erweitertes medikamentöses Regime wurden Östrogene und/oder Progesteron und/oder Prostaglandin-Syntheseinhibitoren angeboten. Nach sechs Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der hysterektomierten Patientinnen (n = 29) bzgl. Therapieakzeptanz, Sexualerleben und Lebensqualität. Dieser Unterschied war am Ende der Studie (nach zwei Jahren) nicht mehr nachzuweisen, wobei in dieser Studie 53 % (17 von 30) der Patientinnen aus dem medikamentösen Arm auf eigenen Wunsch eine Hysterektomie erhielten.

Betrachtet man beide Studien zusammenfassend, kommt man zu dem Schluss, dass die medikamentöse Therapie von Blutungsstörungen bei Uterus myomatosus eine zu diskutierende kostengünstige Option ist. Insbesondere als Ersttherapie-Option ist diese Form der Medikation anzusprechen. Hingewiesen werden muss aber auf die mögliche sekundäre Hysterektomie (3). Im Verlauf der Studien 1 und 2 erhielten ca. 50 % der Patientinnen des medikamentösen Studienarms eine Hysterektomie, wobei aber die Gründe nicht spezifiziert waren.

**Literatur**

1. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P et al.: Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA 2004; 291: 1456–1463.
2. Kuppermann M, Varner RE, Summitt RL, Jr. et al.: Effect of hysterectomy vs medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning: the medicine or surgery (Ms) randomized trial. JAMA 2004; 291: 1447–1455.
3. Pitkin RM, Scott JR: Evaluating gynecological surgical procedures: trials and tribulations. JAMA 2004; 291: 1503–1504.
4. Müller A, Thiel F, Binder H et al.: Myome – Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Therapie. Geburtshilfe und Frauenarzt 2004; 64: R229–R244.

Prof. Dr. Mathias W. Beckmann,  
Erlangen  
direktion@gyn.med.uni-erlangen.de

## FAZIT

In der Behandlung der Blutungsstörung bei Uterus myomatosus kann eine primär medikamentöse Therapieform im Vergleich zur Hysterektomie erwogen werden. Alternativ hierzu sollten jedoch die allgemein üblichen Organ erhaltenden Verfahren wie zum Beispiel die hysteroskopische oder laparoskopische Myomenukleation, wie auch die Endometriumsablation diskutiert werden (4). Allgemein muss die Patientin aber auf die Rezidivwahrscheinlichkeit bei allen Methoden hingewiesen werden.

## Behandlung der Neuritis vestibularis

Die zweithäufigste Ursache eines plötzlich einsetzenden heftigen Drehschwindels und Nystagmus (die häufigste: der benigne Lagerungsschwindel) ist eine Entzündung des achten Hirnnerves, eine Neuritis vestibularis. Bei einem Teil der Patienten liegt möglicherweise eine reaktivierte Herpes-simplex-Virus I-Infektion vor. Bisher wurden diese Patienten medikamentös entweder gar nicht, durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte mit rheologischen Maßnahmen oder durch Neurologen mit Cortison behandelt. Die Autoren von den Neurologischen Uni-

versitätskliniken in München und Mainz führten eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten mit akuter Neuritis vestibularis durch. Die Patienten erhielten entweder Plazebo oder Methylprednisolon in einer initialen Dosis von 100 mg mit langsamer Dosisreduktion in Schritten à 20 mg bis zum Tag 15 und weitere Reduktion in 10 mg-Schritten bis zum Tag 22. Eine weitere Gruppe von Patienten erhielt Valaciclovir (Valtrex®) 3 x 1000 mg/Tag. Die Plazebogruppe umfasste 38 Patienten, die Methylprednisolon-Gruppe 35 Patienten, die Valaciclovir-Gruppe 33 Patienten und die Kombinationsgruppe Methylprednisolon plus Valaciclovir 35 Patienten. Als Zielkriterium wurde die kalorische Erregbarkeit des betroffenen Labyrinthes in der Elektronystagmographie nach Kaltspülung mit 30°C und Warmspülung mit 44°C gemessen. Der Nystagmus wurde automatisch vermessen und analysiert. Ist das Vestibularorgan ausgefallen, lässt sich kein Nystagmus generieren. Erholt sich der Nerv, kommt es zu einer zunehmenden Erholung der vestibulären Funktion mit Aus-

lösung eines Nystagmus. Die mittlere Verbesserung der peripher-vestibulären Funktion nach 12 Monaten betrug 39% in der Plazebogruppe, 62% in der Cortison-Gruppe, 36% in der Valaciclovir-Gruppe und 59% in der Methylprednisolon plus Valaciclovir-Gruppe. Die statistische Analyse zeigte nur eine Wirksamkeit von Methylprednisolon. Eine NNT lässt sich nach diesen Zahlen allerdings nicht angeben.

Die Untersuchung ist ein hervorragendes Beispiel für eine originelle Studie, die von den Untersuchern selbst initiiert und durchgeführt wurde. Das Studienergebnis ist hoch relevant, da man Patienten

mit Neuritis vestibularis eine teure virostatische Therapie ersparen kann. Auf der anderen Seite ist der Therapieerfolg von Methylprednisolon auch ausreichend, um diese Therapie zu rechtfertigen. Die Autoren haben aus gutem Grund auf eine rheologische Therapie verzichtet, da die Ursache der akuten Vestibularisschädigung eine Entzündung des Nervs und nicht eine Durchblutungsstörung ist. Auch an die diversen UAW der HES-Infusionen sei erinnert.

### Literatur

1. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V et al.: Methylprednisolone, valacyclovir, or the

combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351: 354–361.

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

### FAZIT

Die akute Neuritis des Gleichgewichts-  
nerves (Neuritis vestibularis) geht mit  
heftigem Drehschwindel, Gangunsicher-  
heit, Nystagmus, Übelkeit und Er-  
brechen einher. Methylprednisolon  
verbessert die Prognose der Neuritis  
vestibularis. Valaciclovir ist unwirk-  
sam.

## Inhalatives Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus

Über die Möglichkeit, Insulin inhalativ anzuwenden, hatte die AVP bereits informiert (AVP, Ausgabe 3/2001; 9–10). Nun hat die europäische Arzneimittelbehörde EMA den Zulassungsantrag für das erste inhalierbare Insulin angenommen. Das neue Produkt mit dem Namen Exubera® soll sowohl für Diabetes Typ 1 wie auch für Typ 2 geeignet sein. Es handelt sich um ein Insulin-Trockenpulver, das an Stelle der üblichen Injektionen dreimal täglich vor den Mahlzeiten inhaliert wird. Die Lunge fungiert hierbei als Resorptionsorgan.

Studien, die inhalatives Insulin mit injiziertem Normalinsulin verglichen, zeigten, dass die Wirkung mit der von subkutan appliziertem Insulin vergleichbar ist (1;2). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war ebenfalls nicht unterschiedlich. Auch gab es keine Hinweise auf andere Nebenwirkungen spezifisch für inhalatives Insulin. Nach einer einjährigen Behandlung bevorzugte die Mehrzahl der Patienten diesen Weg der Verabreichung (3). Es traten allerdings vermehrt Insulin-Antikörper auf. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate. Die Bioverfügbarkeit des inhalativen Insulins liegt bei 10 bis

15 %, was bedeutet, dass die zu inhalierende Insulindosis dreimal höher zu sein hat als bei subkutaner Gabe. Die ursprünglich befürchtete Variabilität der resorbierten Wirkstoffmenge hat sich nicht bestätigt. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit scheinen reproduzierbar zu sein. Von Rauchern wird inhalierbares Insulin signifikant besser, von Asthmatikern schlechter resorbiert.

Trotz der im Allgemeinen ermutigenden Datenlage weist inhalatives Insulin potenzielle Probleme auf. So scheint es bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen (z.B. Bronchiektasen, chronische Bronchitis) nicht einsetzbar, ebenso ist die Langzeitverträglichkeit ungeklärt. Beim Auftreten einer akuten Lungenerkrankung, etwa einer Pneumonie, kann eine temporäre Umstellung auf subkutanes Insulin erforderlich werden. Ob das vermehrte Auftreten von Insulin-Antikörpern langfristig zu einer Toleranzentwicklung und vermehrtem Auftreten allergischer Reaktionen führt, ist momentan noch ungewiss. Solange bei Rauchern und Asthmatikern die Frage der notwendigen Dosisanpassung nicht geklärt ist, muss bei diesen Patienten von inhalativem Insulin abgeraten wer-

den. Aufgrund der im Vergleich zu subkutaner Gabe notwendigen höheren Dosen stellt sich auch die Frage der Kosteneffizienz. Ob die gesetzlichen Krankenkassen die vermutlich teurere Therapie übernehmen, ist noch unklar.

Sinnvoll erscheint die Anwendung bei Patienten mit einer ausgesprochenen Abneigung gegen Injektionen, wobei dies bei den wenigsten Patienten mit Diabetes Typ 1 ein Problem darstellt (4). Möglicherweise würde inhalierbares Insulin einen therapeutischen Vorteil bei Patienten mit Diabetes Typ 2 bringen: Die Möglichkeit einer nichtinvasiven Gabe von Insulin bei Patienten, deren Diabetes mit oralen Antidiabetika nicht mehr zu beherrschen ist, könnte bei Patienten und Ärzten zu einer schnelleren Akzeptanz einer Insulintherapie führen. Die Progression diabetischer Langzeitkomplikationen wäre somit günstig zu beeinflussen. Allerdings wären auch hier die gegenüber der subkutanen Applikation vermutlich höheren Kosten zu berücksichtigen.

## Literatur

1. Barnett AH: Exubera inhaled insulin: a review. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 394–401.
2. Royle P, Waugh N, McAuley L et al.: Inhaled insulin in diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 4: Art. No.: CD003890. pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003890. pub2.
3. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA: Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inha-

led insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1318–1323.

4. Amiel SA, Alberti KG: Inhaled insulin. *BMJ* 2004; 328: 1215–1216.

*Dr. med. Edgar A. Mueller, Dresden  
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm  
Kirch, Dresden  
wilhelm.kirch@mailbox.tu-dresden.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Prof. Dr. med. Uwe

Fricke, Köln, und Prof. em. Dr. med. Friedrich-Arnold Gries, Neuss, zu Dank verpflichtet.

## FAZIT

Falls Langzeituntersuchungen die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativem Insulin belegen und es kostengünstig abgegeben wird, erscheint es eine sinnvolle und aussichtsreiche Alternative zur Injektion, insbesondere für Patienten mit Diabetes Typ 2.

## Verhindert Acarbose kardiovaskuläre Erkrankungen?

Bereits Anfang der achtziger Jahre wurde der Glucosidasehemmer Acarbose als neues therapeutisches Prinzip für die Behandlung des Diabetes mellitus in Deutschland eingeführt. Trotz fachlicher Bedenken (unzureichende Datenlage, fehlende klinische Studien, häufig auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen) der damaligen Bundesoberbehörde BGA wurde Acarbose (Glucobay® 50/100 Tabletten) 1990 als Zusatztherapie bei Diabetes mellitus zugelassen (1; 2).

### Die Sicht industrienaher Autoren

Auf einer Pressekonferenz von Bayer Vital am 25.11.2003 in Bonn wurde u. a. referiert: „Acarbose scheint gezielt in die Pathophysiologie des Diabetes und seiner Vorstufen einzugreifen und über eine Reduktion der postprandialen Hyperglykämie das Endothel zu schützen. Zusätzlich werden die Triglyzeride, das LDL-Cholesterin und besonders die atherogenen Small-dense-LDL-Partikel gesenkt. Somit beeinflusst Acarbose multifaktoriell die kardiologischen Risikofaktoren und verbessert so die Lebenserwartung der Betroffenen.“ (3)

Mit Zahlen wird versucht, diese Wirkung von Acarbose zu belegen, z. B. 91 % Risi-

koreduktion der Myokardinfarkte in STOP-NIDDM und 64 % Risikoreduktion der Myokardinfarkte in MeRIA usw. Bei diesen beeindruckenden Zahlen handelt es sich allerdings nur um die relativen Risikoreduktionen (RRR) – ein „Muster ohne Wert“. Welchen Nutzen die Patienten tatsächlich erlangen, soll nachfolgend dargestellt werden.

### Acarbose bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz?

In der STOP-NIDDM (Study TO Prevent NonInsulin-Dependent Diabetes Mellitus)-Studie wurde dieser Frage nachgegangen (Tabelle 1) (4). Die Risikoreduktion des Herzinfarktes von 91 % schrumpft zu einer Ereignisreduktion von 1,6 %, was bedeutet, dass 62 Patienten mit Glukosetoleranzstörungen mit Acarbose behandelt werden müssen, um – im Vergleich zu Placebo – einen Infarkt zu verhindern. Insgesamt werden kardiovaskuläre Ereignisse bei 2,46 % der Patienten verhindert (NNT = 41). Die Entwicklung eines Bluthochdrucks konnte innerhalb von etwa drei Jahren bei 5,32 % der Patienten vermieden werden (NNT = 19). Diese Ergebnisse sind insgesamt nicht schlecht, verlieren aber doch sichtlich an Glanz, wenn auf die Darstellung der RRR-Werte, die von Pharmareferenten oder Meinungsbild-

nern bevorzugt werden, verzichtet wird. Auch kam es bei 11,9 % der Patienten zu einem Acarbose-assoziierten Studienabbruch, also bei jedem achten Patienten (NNH = 8). Die Anwendung von Acarbose außerhalb einer stringenten Studienüberwachung dürfte noch problematischer sein. Im Übrigen gibt es zur Zeit in Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Anwendung von Acarbose bei den Patienten, die Gegenstand der Untersuchungen in STOP-NIDDM gewesen sind.

### Acarbose bei Typ 2-Diabetikern?

Zu diesem Problem liegt eine aktuelle Metaanalyse vor, in die sieben kleine Studien aus den letzten Jahren einbezogen wurden, darunter noch nicht veröffentlichte Daten der Bayer AG und einer anderen Arbeitsgruppe (5). Insgesamt ist das Material sehr heterogen: 35 bis 507 Acarbose-Patienten (insgesamt 1248), 38 bis 259 Placebo-Patienten (insgesamt 932), Beobachtungsdauer 52 bis 164 Wochen, Acarbose-Dosierungen zwischen 150 und 600 mg/Tag. Jeder wird erkennen, dass die Ausgangssituation für diese Metaanalyse sehr schlecht war. Wenn die Daten von Hanefeld et al. (seine fünf Koautoren sind oder waren übrigens alle Mitarbeiter der Bayer AG) trotzdem ana-

lysiert werden (Tabelle 2), so deshalb, weil es keine große valide Studie zu diesem Problem gibt.

Auch bei dieser Meta-Analyse wird jedoch deutlich, dass von den hohen RRR-Werten, die zwischen 21% und 64% liegen und zu einer Verordnung von Acarbose führen sollen, faktisch nicht mehr viel übrig bleibt. Die Ereignisreduktionen (= absolute Risikoreduktionen, ARR) liegen zwischen 0,06% (NNT = 1167) und 3,35% (NNT = 30). Immerhin müssen 76 Diabetiker mit Acarbose behandelt werden, damit – im Vergleich zu Plazebo – ein Herzinfarkt während der

Beobachtungszeit verhindert werden kann.

Über die Rate der Studienabbrecher machen die Autoren keine Angaben. Dafür gibt es interessante Zahlen zu den Nebenwirkungen (Blähungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen). In Deutschland leidet jeder vierte Patient (NNH = 4) unter Acarbose-assoziierten Beschwerden, in Kanada sogar jeder dritte (NNH = 3).

## Literatur

1. Kolb S, Sailer D: Acarbose als thera-

peutische Alternative bei Insulinallergie. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1981; 106: 1085–1086.

2. Schöffling K, Hillebrandt I: Acarbose – ein neues therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Diabetes mellitus. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1981; 106: 1083–1084.

3. Janssen K: Typ 2-Diabetes – eine kardiovaskuläre Erkrankung. Management & Krankenhaus 2003; 12/2003: 10.

4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.: Acarbose treatment and the risk of car-

Tabelle 1: Study TO Prevent NonInsulin-Dependent Diabetes Mellitus, STOP-NIDDM (Studie zur Vorbeugung eines Nicht-Insulinabhängigen Diabetes mellitus) (mod. nach F. P. Meyer)

1368 Patienten (54 ± 8 Jahre, 51% Frauen, 97% Kaukasier) mit Glukosetoleranzstörungen (impaired glucose tolerance, IGT) wurden in einer internationalen Studie (Kanada, Deutschland, Österreich, Norwegen, Dänemark, Schweden, Finnland, Israel, Spanien) randomisiert: Acarbose (3 x 100 mg/Tag) versus Plazebo. Mittlere Beobachtungsdauer: 3,3 Jahre.

Ereignis	Plazebo (n = 686) %	Acarbose (n = 682) %	RRR %	ARR %	NNT n	NNH n
Vorzeitige Studienabbrüche *	19,0	30,9		- 11,9	–	8
Herzinfarkt	1,75	0,15	91	1,6	62	–
Angina pectoris	1,75	0,73	55	1,02	98	–
Revaskularisation	2,92	1,61	39	1,31	76	–
Kardiovaskulärer Tod	0,29	0,15	45	0,14	714	–
Herzinsuffizienz	0,29	0,0	–	0,29	345	–
Irgendein kardiovaskuläres Ereignis	4,66	2,20	49	2,46	41	–
Hypertonieentwicklung **	16,76	11,44	34	5,32	19	–

\* Hauptgründe: Gastrointestinale Effekte (Blähungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen)

\*\* ≥ 140/90 mm Hg bei zwei konsekutiven Visiten oder zusätzlicher antihypertensiver Therapie durch den Hausarzt

Tabelle 2: Metaanalysis of Risk Improvement under Acarbose, MeRIA (mod. nach F. P. Meyer)  
(Metaanalyse zur Risikoverbesserung unter Acarbose)

2180 Patienten (61 ± 10 Jahre, etwa 58% Männer, 92% Kaukasier) mit Typ 2-Diabetes (im Mittel seit 80 Monaten) wurden randomisiert: Acarbose (150, 300 und/oder 600 mg/Tag) versus Plazebo. Komedikation: Sulfonylharnstoffe, Metformin und/oder Insulin. Behandlungsdauer: 52 bis 164 Wochen.

Ereignis	Plazebo (n = 932) %	Acarbose (n = 1248) %	RRR %	ARR %	NNT n	NNH n
Vorzeitige Studienabbrüche	keine Angaben					
Herzinfarkt	2,04	0,72	64	1,32	76	–
Angina pectoris	2,68	2,08	21	0,60	167	–
Revaskularisation	0,54	0,48	22	0,06	1667	–
Kardiovaskulärer Tod	0,64	0,40	38	0,24	417	–
Herzinsuffizienz	1,07	0,56	45	0,51	196	–
Irgendein kardiovaskuläres Ereignis	9,44	6,09	35	3,35	30	–
Nebenwirkungen (Deutschland)	29,2	52,7		- 23,5	–	4
(Kanada)	39,0	73,2		- 34,2	–	3

## Glossar (erläutert am Beispiel Herzinfarkt, Tabelle 1)

<b>ARR:</b>	absolute Risikoreduktion = Ereignisreduktion = Arithmetische Differenz der Ereignisraten (Plazebo minus Acarbose): 1,75 % minus 0,15 % = 1,6 % Negative ARR-Werte bedeuten eine Ereigniserhöhung unter Acarbose.
<b>NNT:</b>	number needed to treat = Anzahl der Patienten, die mit Acarbose behandelt werden muss, um – im Vergleich zu Plazebo – einen Herzinfarkt zu verhindern.
<b>NNT:</b>	= 100 dividiert durch ARR Im Beispiel: 100 dividiert durch 1,6 = 62
<b>NNH:</b>	number needed to harm = Anzahl der Patienten, bei denen infolge der Behandlung ein Störfall (vorzeitiger Studienabbruch, Nebenwirkungen usw.) auftritt. Voraussetzung sind negative ARR-Werte.
<b>RRR:</b>	relative Risikoreduktion = Quotient aus der ARR und der Ereignisrate in der Plazebogruppe Beispiel: 1,6 dividiert durch 1,75 = 0,91, multipliziert mit 100 ergibt: 91 % (Der Prozentwert eines Prozentwertes ist schon ein merkwürdiges Konstrukt.)

diovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486–494.

5. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al.: Acarbose reduces the risk for myo-

cardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10–16.

*Prof. em. Dr. Frank P. Meyer,  
Groß Rodensleben*

## FAZIT

Der Effekt von Acarbose auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Prädiabetikern und Diabetikern ist minimal. Die in der Sekundär- und Tertiärliteratur immer wieder besonders hervorgehobene Reduktion der Herzinfarkte betrifft nur 1,6 % bzw. 1,32 % der Patienten. Die entsprechenden NNT-Werte betragen 62 bzw. 76. Alle kardiovaskulären Ereignisse zusammengefasst werden in STOP-NIDDM bei 2,46 % (NNT = 41) bzw. in MeRIA bei 3,35 % (NNT = 30) der Patienten verhindert. Diese Angaben sprechen nicht absolut gegen eine Anwendung von Acarbose bei manchen Patienten. Die von firmenabhängigen Autoren gestützte Euphorie ist aber unberechtigt. Es bleiben Zeit und Raum für differentialtherapeutische Erwägungen und das Setzen von Prioritäten. Die Häufigkeit der aus dem Wirkungsmechanismus resultierenden Nebenwirkungen ist beträchtlich. Sie betrifft jeden dritten bis vierten Patienten (NNH = 3 bzw. 4). Compliance-Probleme dürften bei etwa 12 % der Patienten (NNH = 8) auftreten. Ergänzend: Für den zweiten in Deutschland zugelassenen Glucosidase-Hemmer Miglitol (Diastabol®) ist die Datenlage so unzureichend, dass keine validen Aussagen zur Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse gemacht werden können.

## Intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen bei Arthrose

Intraartikuläre Glukokortikoid-Injektionen haben seit den fünfziger und zunehmend in den sechziger Jahren eine enorme Verbreitung gefunden. Anfänglich wurden sie nur bei der rheumatoiden Arthritis (RA), heute aber bei fast allen nicht-infektiösen Gelenkschwellungen eingesetzt. Nach hohen Erwartungen und sehr großzügiger Anwen-

dung hat sich heute eine restriktive Indikationsstellung durchgesetzt.

Die intraartikuläre Injektion eines Glukokortikoids bei akuten Entzündungsercheinungen einer aktivierten Arthrose kann eine sinnvolle Maßnahme sein. Ziele der Behandlung sind die Reduzierung des Schmerzes und die Wiederher-

stellung der Beweglichkeit. Sofern aus diagnostischen oder vor allem aus therapeutischen Gründen eine Gelenkpunktion erforderlich ist, kann bei liegender Nadel nach Punktion des Ergusses eine intraartikuläre Injektion eines antiphlogistisch wirksamen Glukokortikoids durchgeführt werden. Blande entzündliche oder „trockene“ Arthrosen stellen

keine Indikation dar. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse über zehn randomisierte und plazebokontrollierte Studien mit kleinen Patientenzahlen konnte zeigen, dass die intraartikuläre Injektion eines Glukokortikoids in ein arthrotisches Kniegelenk die Symptome über einen Zeitraum von zwei Wochen signifikant vermindern kann (1). Interessanterweise wurde auch bei den mit physiologischer Kochsalzlösung (Plazebo) intraartikulär behandelten Patienten eine deutliche Schmerzlinderung beobachtet, wobei jedoch eine stärkere Abnahme der Schmerzen in der mit Glukokortikoiden behandelten Gruppe zu verzeichnen war. Eine gleichzeitig durchgeführte Gelenkpunktion entfernt Entzündungsmediatoren und Knorpeldebris aus dem Gelenk und trägt somit wahrscheinlich zum therapeutischen Erfolg einer intraartikulären Glukokortikoid-Injektion bei.

Gelegentlich wird in der Praxis eine länger anhaltende Wirkung nach intraartikulärer Applikation von Glukokortikoiden beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass noch andere Faktoren wie funktionelle, psychosoziale und krankheitsbezogene Symptome das Ansprechen beeinflussen. Die Evidenz für mögliche Prädiktoren eines Behandlungserfolges bleibt aufgrund widersprüchlicher Studien unklar, sodass weiteren Studien die eindeutige Klärung dieser Frage vorbehalten bleibt.

Grundsätzlich ist jedes Gelenk einer intraartikulären Injektionsbehandlung mit Glukokortikoiden zugänglich. An der Hüfte wird heute jedoch von Steroidgaben in das Gelenk abgesehen, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es danach zur Hüftkopfnekrose kommt. Eine genaue Auflistung der Wirkstärke der einzelnen intraartikulär eingesetzten Glukokortikoide (ähnlich der so genannten Äquivalenzdosen bei den systemisch angewandten Kortikoiden) ist auf Grund des Fehlens von exakten vergleichenden Untersuchungen der einzelnen Präparate nur schwer möglich. Die Dosierung richtet sich auch nach der Größe des zu behandelnden Gelenkes. International wird ein Injektionsintervall von mindestens vier Wochen empfohlen. Jährlich sollten höchstens vier Kortiko-

id-Injektionen in gewichtstragende Gelenke durchgeführt und bei Erfolglosigkeit einer Injektion auf weitere verzichtet werden.

Diese zurückhaltende Empfehlung basiert auf Berichten über Arthropathien nach wiederholten Glukokortikoid-Injektionen (2). Die Wiederholung von Glukokortikoid-Injektionen deutet jedoch auf eine erhöhte Aktivität der Arthrose hin, sodass die beobachteten Knorpelstrukturen möglicherweise ausschließlich krankheitsbedingt waren (3). Interessanterweise konnte in einer neueren plazebokontrollierten Studie keine zusätzliche Gelenkspaltverschmälerung, einem Surrogatparameter der progressiven Knorpelzerstörung bei Arthrose, nach wiederholter Glukokortikoid-Injektion festgestellt werden (4). In dieser Studie bekamen 34 Patienten mit einer Gonarthrose über einen Zeitraum von zwei Jahren alle drei Monate hohe Dosen (40 mg) an Triamcinolonacetonid intraartikulär injiziert. Weiterführende Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten werden jedoch benötigt, um abschließend die Sicherheit nach wiederholter Applikation über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können.

Bei der intraartikulären Glukokortikoid-Injektion werden im Gegensatz zur systemischen Behandlung Substanzen mit langer intraartikulärer Halbwertszeit (geringe Wasserlöslichkeit) bevorzugt. Bei den häufig eingesetzten Kristallsuspensionen beeinflusst die Auflösungszeit des Kortikoids aus dem Kristall die Verweil- und Wirkdauer deutlich. So weist das häufig intraartikulär eingesetzte Triamcinolonhexacetonid (Lederlon®) eine mittlere Verweildauer im Gelenk von sechs Tagen auf, wobei eine mittlere Wirkdauer von 21 Tagen gefunden wurde. Die Diskrepanz zwischen Verweildauer und Wirkdauer eines intraartikulär applizierten Glukokortikoids ist ungeklärt. Es wird angenommen, dass die Metaboliten mehrere Wochen lang in der Synovialisdeckzellschicht verbleiben. Auch der Wirkungsmechanismus der Kortikoide auf das Genom und damit auf die Synthesehemmung einer Reihe von Entzündungsmediatoren könnte die langanhaltende Wirkung

erklären. Ferner ist die in der Praxis häufig empfohlene Ruhigstellung der Gelenke für etwa 48 Stunden nach intraartikulärer Injektion nicht systematisch untersucht worden. Hintergrund dieser Maßnahme ist u.a., dass das ins Gelenk injizierte Kortikoid dann länger im Gelenk verbleiben soll und somit seine maximale Wirkung entfalten kann.

Die lokale intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden wird auch unter der Vorstellung eingesetzt, dass die potenziell gefährlichen Nebenwirkungen, z.B. Osteoporose, bei der systemischen Applikation vermindert werden können. Wegen der reichen Vaskularisation der Synovialis und der Transsynovialkinetik ist eine systemische Wirkung praktisch unvermeidlich. So wurden trotz der intraartikulären Injektion eine Suppression der endogenen Kortisolproduktion über einen Zeitraum von 10 bis 30 Tagen sowie eine Störung des zirkadianen Rhythmus der hypothalamisch-hypophysären Steuerung der Nebennierenrinde beobachtet (5). Die Häufigkeit der früher gelegentlich beobachteten kristallinduzierten Nebenwirkungen (akute Kristallsynovitis, periartikuläre Weichteilverkalkungen oder Weichteilatrophen) nahm durch den Einsatz mikrokristalliner Substanzen deutlich ab.

Voraussetzung zur Durchführung der intraartikulären Injektion ist die sichere Beherrschung der atraumatischen Injektionstechnik und die Beachtung der in den Leitlinien für intraartikuläre Punktionen und Injektionen verbindlich festgelegten Hygienevorschriften (6). So birgt trotz sorgfältiger Durchführung jede intraartikuläre Injektion die Gefahr einer iatrogenen Infektion, meist mit Staphylokokken. Schätzungen zufolge tritt eine Infektion bei 35.000 intraartikulären Injektionen auf. Da aber Infektionen in der hausärztlichen Praxis nicht immer registriert und gemeldet werden, erscheint diese Zahl zu günstig. Daher besitzt neben der Aufklärung des Patienten über mögliche Symptome einer Gelenkinfektion auch die klinische Kontrolle des injizierten Gelenkes über einen Zeitraum von mindestens 3 bis 5 Tagen eine große Bedeutung. Bei dem geringsten Verdacht auf eine iatrogene bakterielle Infektion ist

eine parenterale Antibiotikatherapie mit Flucloxacillin oder Cephalosporinen einzuleiten. Jede Infektion, purulente Hautschäden oder Hauterkrankungen in unmittelbarer Umgebung der Injektionsstelle sind eine absolute Kontraindikation für eine intraartikuläre Injektion.

## Literatur

1. Arroll B, Goodyear-Smith F: Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004; 328: 869.
2. Gray RG, Gottlieb NL: Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop* 1983; 235-263.
3. Creamer P: Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 417-421.
4. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R et al.: Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 370-377.

5. Huppertz HI, Pfuller H: Transient suppression of endogenous cortisol production after intraarticular steroid therapy for chronic arthritis in children. *J Rheumatol* 1997; 24: 1833-1837.

6. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie und Berufsverband

der Ärzte für Orthopädie: Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. Leitlinien der Orthopädie. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 1999.

*Prof. Dr. rer. nat.*

*Jürgen Steinmeyer, Gießen*

*juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

## FAZIT

Die intraartikuläre Injektion eines Glukokortikoids kann eine schnell wirksame Maßnahme zur Behandlung entzündeter, insbesondere schmerzhafter und ergussbildender Arthrosen darstellen, wobei die Wirkung ca. zwei Wochen anhält. Glukokortikoide sind für die Dauertherapie der Arthrose nicht geeignet. Der Einsatz ist befristet auf höchstens vier Injektionen pro Jahr, die in einem Abstand von mindestens vier Wochen von einem in dieser Applikationsform erfahrenen

Arzt injiziert werden dürfen. Wesentlich umfangreichere Untersuchungen zur langfristigen Sicherheit intraartikulärer Injektionen von Glukokortikoiden sind notwendig zur Klärung der Frage, inwiefern die derzeit international empfohlenen Dosierungen und Injektionsintervalle weiterhin Gültigkeit haben sollten. Injektionen in das Hüftgelenk sind wegen der Gefahr von Knochennekrosen zu vermeiden.

## Aktuelle Arzneitherapie der Schizophrenie: Empfehlungen für den Allgemeinarzt

Kürzlich erschien im *New England Journal of Medicine* eine Übersicht zum Thema „Schizophrenie“ (1). Dies ist Anlass, diesen Themenkomplex insbesondere im Hinblick auf den kontrovers diskutierten Stellenwert der so genannten Atypika erneut zu behandeln (vgl. AVP 3/2003, S. 5–6 und AVP 2 /2002, S. 16).

Die Schizophrenie ist eine chronische, die psychischen Funktionen beeinträchtigende Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 1%. Sie gehört aufgrund der oft lebenslangen Behandlung zu den zehn teuersten Erkrankungen; dazu kommen erhebliche indirekte Kosten, da nur ca. 10% der Patienten vollzeitig, ca. 20% teiltzeitig arbeiten können. Suizid begehen 10% der Patien-

ten(!). Dem Allgemeinarzt begegnen diese Patienten im Rahmen ihrer ersten Episode, manchmal noch früher bei Aufkommen so genannter Frühsymptome oder wenn er in die Langzeitbehandlung einbezogen ist.

Die Erkrankung kann früh beginnen mit so genannten unspezifischen Symptomen, charakterisiert durch sozialen Rückzug, Interesse mangel, Leistungsminderung oder depressiven Einbrüchen. Im Folgenden können als initiale Prodromi abgeschwächte und flüchtige psychotische Symptome aufkommen. Die manifeste Erkrankung bricht dann in der späten Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter mit akustischen Halluzinationen (Stimmenhören) und Wahnideen (meist Beobach-

tungs- oder Verfolgungsvorstellungen) aus. Neben diesen so genannten positiven Symptomen können auch negative Symptome (wie Affektverflachung, Spracharmut oder Apathie) auftreten. Daneben kommen kognitive Störungen (desorganisiertes Denken, Denkzerfahrenheit) vor. Schreibt der Patient, sind sinnlose Wortneubildungen (Neologismen) typisch. Oft liegen affektive Störungen (Angst, Depressivität, Parathymie, eingeschränkte affektive Modulation) vor.

Bei einer akuten psychotischen Episode scheint der Gehirnstoffwechsel in vielfältiger Weise durch Stress oder direkte Krankheitsprozesse (z.B. der Störung der Informationsverarbeitung) so verändert zu sein, dass die dopaminerge Neu-

rotransmission im Gehirn erhöht ist. Entsprechend sind alle bislang wirksamen Antipsychotika solche Substanzen, die die dopaminerge Transmission durch Blockade des Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptors vermindern.

Die „Antipsychotika der ersten Generation“ vom Typ des Haloperidols entfalten ihre antipsychotische Wirkung auf Grund ihres Antagonismus am Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor. Auftretende Nebenwirkungen, wie extrapyramidale Bewegungsstörungen, Dystonien, Bradykinese, Tremor oder Akathisie erklären sich aus der Blockade dopaminergere Rezeptoren der Basalganglien; eine aufkommende Anhedonie kann durch Blockade entsprechender Rezeptoren im Striatum resultieren, eine Hyperprolaktinämie ist Folge der Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im tuberoinfundibulären System. Es kann ferner zu Störungen der Temperaturregulation kommen, eine Gewichtszunahme ist meist moderat. Auch kann die Blutdruckregulation im Sinne einer Hypotension verändert sein, Verlängerungen des QTc-Intervalls sind beschrieben.

Die „Antipsychotika der zweiten Generation“, auch „Atypika“ genannt, umfassen eine heterogene Substanzgruppe. Man unterscheidet Substanzen mit

- kombiniertem D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>-Antagonismus (z. B. Olanzapin, Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon)
- einem D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Antagonismus (Amisulprid)
- multiplen Wirkungen (Clozapin) und
- einem gemischten dopaminergen Agonismus und Antagonismus (Aripiprazol).

Die Auswahl der einzelnen Substanz hängt von der aktuellen Behandlungssituation und individuellen Risiken ab, danach wird auch die Dosis bestimmt (siehe Tabelle). In einer ersten Episode bevorzugen die meisten Psychiater ein Antipsychotikum der zweiten Generation (außer Clozapin). In der Langzeitbehandlung sind jedoch die metabolischen Risiken dieser Gruppe besonders zu berücksichtigen und zu überwachen. Wenn Patienten nicht auf diese Präparate ansprechen, sollten die Antipsychoti-

Tabelle 1: Auswahl der Substanzen und Dosierung

Antipsychotika der ersten Generation	–	Durchschnittliche orale tägliche Dosis (mg)
–	Haloperidol (Haldol®)	2–25**
–	Perphenazin (Dapotum®)	8–64
–	Fluphenazin (Lyogen®, Dapotum®)	4–40*
Antipsychotika der zweiten Generation	–	–
–	Clozapin (Leponex®)	100–900
–	Risperidon (Risperdal®)	2–10
–	Olanzapin (Zyprexa®)	5–20
–	Quetiapin (Seroquel®)	75–750
–	Ziprasidon (Zeldox®)	40–160
–	Amisulprid (Solian®)	400–1200
–	Aripiprazol (Abilify®)	15–30
Depotpräparate	–	Intramuskuläre Dosis (alle 2 bis 4 Wochen in mg)
–	Fluphenazin-Decanoat (Lyogen-Depot®)	12,5–50
–	Haloperidol-Decanoat (Haldol-Decanoat®)	50–200
–	Flupentixol-Decanoat (Fluanxol®)	20–100
–	Risperidon-Microspheres (Risperdal-Consta®)	25–50

Tabelle nach Freedman, zit. nach Herz und Marder (2002)

\*nach Benkert/Hippius, 2003,

ka der ersten Generation versucht werden und ggf. regelmäßig bezüglich des Auftretens tardiver Dyskinesien kontrolliert werden. Clozapin kommt wegen der Agranulozytose-Gefahr eine Sonderrolle für therapieresistente Schizophrenien oder bei Patienten mit nichttolerierbaren Bewegungsstörungen zu. Depotpräparate empfehlen sich dann, wenn die Rückfallrisiken vermindert werden sollen. Mit ihnen ist das stets vorhandene und schwierige Problem der Therapietreue (Compliance) oft zu meistern. Erfahrungsgemäß sowie als Ergebnis verschiedener Studien ist die unkorrekte Tabletteneinnahme einer der wichtigsten Gründe für Rückfälle.

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils sind wesentliche substanzbezogene Unterschiede zu bedenken: die Agranulozytose-Gefahr und weitere immunallergische Risiken (z.B. Myokarditis), aber auch ein zerebrales Krampfrisiko für Clozapin; eine moderate bis schwere Gewichtszunahme unter Clozapin und Olanzapin, weniger unter Ziprasidon, Amisulprid und Risperidon. Fälle von Diabetes mellitus wurden vermehrt bei Patienten beschrieben, die die Zweitgenerations-Antipsychotika (insbesondere Clozapin und Olanzapin) für mehr als

fünf Jahre eingenommen hatten; Erhöhungen des Cholesterin-Spiegels kommen vor allem unter Olanzapin vor. Wir hatten über diese Probleme zusammenfassend berichtet (AVP 3/2002, S. 12–15).

Die unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten begonnene Diskussion um den Wert der teilweise deutlich teureren Antipsychotika der zweiten Generation wurde vielfach unter Bezug auf Metaanalysen geführt. Zunächst kamen diese Arbeiten zu dem Schluss, dass optimal dosierte Präparate der ersten Generation den Atypika bezüglich Wirkungen und EPMS-Nebenwirkungen nicht unterlegen sind. Dann wurde eine höhere Effektivität für eine Teilgruppe von Substanzen konstatiert, aber eingeräumt, dass die verschiedenen Substanzen ein unterschiedliches Profil haben. Die letzten Analysen lassen bei Kurzzeitbehandlung Unterschiede nicht sicher erkennen, in der Langzeitbehandlung sind Atypika wegen eines niedrigeren Rückfallrisikos wohl doch günstiger (2–7).

Auch wenn das in Deutschland vielfach verwandte Perazin (Taxilan®) bezüglich des Auftretens von EPMS-Nebenwirkungen in einer Analyse des deutschen

AMSP-Systeme sich von atypischen Neuroleptika nicht unterscheiden, so muss doch darauf hingewiesen werden, dass diese Substanz in der internationalen Vergleichsliteratur nicht behandelt wird und auch Nachteile bezüglich anticholinerg und hypertensiver Nebenwirkungen hat. Thioridazin (Melleril®) hat erhebliche kardiotoxische Risiken (Verlängerung des QTc-Intervalls) und wird in Deutschland nicht mehr vermarktet.

Deshalb werden in vielen Leitlinien (des englischen NICE-Institutes, der APA, der DGPPN) Atypika unter Berücksichtigung von Kosten und Lebensqualität als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Können aufgrund finanzieller Restriktionen Atypika nicht verordnet werden, ist davon auszugehen, dass aufgrund des schmalen Grades der Antipsychotika der ersten Generation zwischen Unwirksamkeit und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen viele Patienten nicht angemessen behandelt werden, da sie sehr leicht entweder unter- oder überdosiert werden. Deshalb ist bei Anwendung der konventionellen Neuroleptika auf die sorgfältige Titrierung der geringsten effektiven Dosis größter Wert zu legen, insbesondere dann, wenn es sich um solche vom hochpotenten Typ handelt.

## Literatur

1. Freedman R: Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1738–1749.

2. Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553–564.

3. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371–1376.

4. Geddes J, Harrison P, Freemantle N: New generation versus conventional antipsychotics. *Lancet* 2003; 362: 404–405.

5. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581–1589.

6. Leucht S, Barnes TR, Kissling W et al.: Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-

analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209–1222.

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

*Dr. med. Michaela Henke, Mainz  
Prof. Dr. med. Lutz G. Schmidt, Mainz  
schmidt@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de*

## Anmerkung der Redaktion

Aus der Sicht der AkdÄ ist der tatsächliche Stellenwert der Neuroleptika der zweiten Generation insbesondere in der Langzeitbehandlung schwer zu bestimmen. Die Diskussion wird hierzu nach wie vor kontrovers geführt (vgl. AVP 4/2004, S. 87).

## FAZIT

1. Beginn der Behandlung gemäß vorliegender Leitlinien (z. B. des engl. NICE-Institutes, der amerikanischen APA, der deutschen DGPPN) zunächst mit Antipsychotika der zweiten Generation („Atypika“, Ausnahme Clozapin), da die Kurven der Dosis-Wirkungs- und der Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen bei den Atypika weiter auseinander liegen als bei den Typika.

2. Wenn die Patienten nicht ansprechen, sollten Antipsychotika der ersten Gene-

ration eingesetzt werden (bei Therapieresistenz oder nicht tolerierbaren motorischen Nebenwirkungen Clozapin unter kontrollierten Bedingungen). Grundsätzlich ist jedoch beim Nichtansprechen zuerst an ungenügende Tabletteneinnahme zu denken und eine parenterale Behandlung zu erwägen.

3. Abwägungen zum Verhältnis von Nutzen zu Risiken und Kosten müssen auf der Basis des Einzelfalles getroffen werden.

# Therapie der akuten Venenthrombosen mit Fondaparinux im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen

Seit etwa 50 Jahren erhalten Patienten mit akuten Venenthrombosen dosisdaptiert unfractioniertes Heparin, seit kurzem werden auch fixe Dosen von niedermolekularen Heparinen vor der oralen Antikoagulantientherapie verabreicht (1). Dass neue, bessere Therapie-schemata nur langsam die alten ablösen, hängt nach Ansicht des Autors u. a. auch mit dem Indikationsgebiet zusammen (1): Falsche Dosierungen, speziell Underdosierungen, in der Therapie von z. B.

tiefen Venenthrombosen können mit einer Lungenembolie fatal enden. Weiterhin sei eine überlappende Einstellung von Heparin- und Antikoagulantientherapie wohl nur durch eine engmaschig überwachende Laborkontrolle möglich (1). Dass allerdings die längere Halbwertszeit der niedermolekularen Heparine oder zusätzlich die hohe Bioverfügbarkeit von Fondaparinux (Arixtra®), dem Vertreter einer neuen Klasse von antithrombotisch wirksamen Substan-

zen, die Therapie vereinfachen und schon allein damit zur Therapiesicherheit beitragen, folgt dem Konzept einer modernen rationalen Pharmakotherapie (1). In einem umfassenden, etwa 4500 Patienten beinhaltenden Studienkonzept, wird zur Zeit für den spezifischen Faktor Xa-Inhibitor Fondaparinux die Effektivität und Sicherheit gegenüber den etablierten Therapien in unterschiedlichen Indikationsbereichen geprüft (2). In der Ausgabe 4/2002–1/2003

der AVP wurde über eine vergleichbar sichere und effektive Therapie von Fondaparinux gegenüber unfraktioniertem Heparin zur Prophylaxe von akuten Lungenembolien berichtet.

In einer aktuellen Arbeit wird nun über eine weitere Indikation berichtet (3): Ist Fondaparinux in der Therapie von akuten symptomatischen tiefen Venenthrombosen vergleichbar effektiv und sicher wie das niedermolekulare Heparin Enoxaparin? Bei insgesamt 2205 Patienten mit akuten tiefen Venenthrombosen waren einmal täglich subkutan appliziertes Fondaparinux (7,5 mg) vergleichbar effektiv und sicher gegenüber zweimal täglich appliziertem subkutanen Enoxaparin (jeweils 1 mg/kg). Unter Fondaparinux erlitten 3,9% (43 von 1098), unter Enoxaparin 4,1% (45 von 1107) Patienten wiederholte thromboembolische Ereignisse. Die Häufigkeit von Blutungen (1,1% vs. 1,2%) und die Sterblichkeit (3,8% vs. 3,0%) unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den beiden randomisierten, doppelt verblindeten Gruppen.

Die Daten dieser beiden Untersuchungen legen also nahe, dass Fondaparinux im Vergleich zu Enoxaparin zu einer Vereinfachung der Therapie beitragen kann und dabei vergleichbar effektiv und sicher ist (2; 3). Wie in einem Editorial der gleichen Ausgabe zu diesem Studienkonzept ebenfalls bemerkt, wäre ein Follow-up dieser Patienten über drei Monate hinaus für einen Vergleich der Effektivität und Sicherheit der Therapieschemata wichtig und hilfreich (1).

vität und Sicherheit der Therapieschemata wichtig und hilfreich (1).

## Therapiekosten

Fondaparinux ist in Deutschland bislang nur zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse zugelassen. Zur Therapie, wie in der obigen Studie angegeben, müssten täglich drei Fertigspritzen (jeweils 2,5 mg) mit Tagestherapiekosten von etwa 39,00 Euro eingesetzt werden, da eine Fertigspritze mit 7,5 mg bisher nicht angeboten wird. Enoxaparin (Clexane®) ist bereits für die Behandlung der tiefen Venenthrombosen zugelassen. Bei einer zweimal täglichen Gabe von 1 mg/kg 2 x/Tag bei einem 70 kg schweren Menschen lägen die Tagestherapiekosten bei ca. 14,00 Euro. Ebenfalls für die Therapie der tiefen Venenthrombose sind Nadroparin (Fraxodi®) und Tinzaparin (Innohep®) zugelassen, die ebenso wie Fondaparinux einmal täglich appliziert werden. Die täglichen Therapiekosten liegen bei 20,00 bis 25,00 Euro.

## Literatur

1. Prandoni P: Toward the simplification of antithrombotic treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 925–926.
2. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al.: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
3. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al.: Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.

3. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al.: Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.

*Professor Dr. med. Stephanie Læer, Düsseldorf  
Stephanie.Laeer@uni-duesseldorf.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts sind wir Herrn Dr. med. Wolfgang Mondorf, Frankfurt, zu Dank verpflichtet

## FAZIT

In der Therapie von akuten tiefen Venenthrombosen ist der Faktor Xa Inhibitor Fondaparinux einmal täglich subkutan appliziert vergleichbar sicher und effektiv wie das zweimal täglich subkutan applizierte niedermolekulare Heparin Enoxaparin. In einer hier berichteten randomisierten doppelblinden Studie wurden pro Therapiearm etwa 1000 Patienten eingeschlossen. Endpunkte der Studie waren wiederholte thromboembolische Ereignisse sowie Häufigkeit von Blutungen und Sterblichkeit. Inwiefern sich die Therapie mit Fondaparinux bei ca. dreimal so hohen Tagestherapiekosten im Gegensatz zur bereits etablierten Therapie mit Enoxaparin oder anderen bereits zugelassenen und ebenfalls nur einmal täglich zu applizierenden niedermolekularen Heparinen durchsetzen kann, bleibt abzuwarten.

## Einsatz des Migränemittels Frovatriptan (Allegro®) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Alle Triptane haben vasokonstriktive Eigenschaften und sind demgemäß bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung kontraindiziert. Eine amerikanische Studiengruppe (1) untersuchte in einer randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten Parallelgruppenstudie 75 Patienten, die unter einer Migräne litten und entweder multiple vaskuläre Risikofaktoren besaßen oder in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten hatten, die eine Angina pectoris hatten oder in der Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung aufwiesen. Alle Patienten wurden in der Klinik vier Stunden nach Gabe von 2,5 mg Frovatriptan überwacht. Bei allen Patienten wurden über 24 Stunden EKG und Blutdruck registriert. In der Frovatriptangruppe befanden sich 37 Patienten, in der Plazebogruppe 38 mit einem mittleren Alter von 55 Jahren. Gehäufte Risikofaktoren bestanden bei 95% der Patienten, 5% wiesen eine manifeste koronare Herzerkrankung auf. Zwischen Plazebo und Frovatriptan ergaben sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von EKG-Veränderungen, Blutdruckveränderungen oder der Häufigkeit von Arrhythmien. Letztere waren sogar unter Plazebo häufiger als unter Verum. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit gehäuften

ren. Gehäufte Risikofaktoren bestanden bei 95% der Patienten, 5% wiesen eine manifeste koronare Herzerkrankung auf. Zwischen Plazebo und Frovatriptan ergaben sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von EKG-Veränderungen, Blutdruckveränderungen oder der Häufigkeit von Arrhythmien. Letztere waren sogar unter Plazebo häufiger als unter Verum. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit gehäuften

ren. Gehäufte Risikofaktoren bestanden bei 95% der Patienten, 5% wiesen eine manifeste koronare Herzerkrankung auf. Zwischen Plazebo und Frovatriptan ergaben sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von EKG-Veränderungen, Blutdruckveränderungen oder der Häufigkeit von Arrhythmien. Letztere waren sogar unter Plazebo häufiger als unter Verum. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit gehäuften

vaskulären Risikofaktoren der Einsatz von Frovatriptan sicher sei.

## Literatur

1. Elkind AH, Satin LZ, Nila A, Keywood C: Frovatriptan use in migraineurs with or at high risk of coronary artery disease. *Headache* 2004; 44: 403–410.

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

## FAZIT

Es mag sinnvoll sein, Sicherheitsstudien mit Triptanen auch bei Patienten mit gehäuften vaskulären Risikofaktoren durchzuführen. Aus der Tatsache, dass die Patienten bei einmaliger Applikation der Substanz keine EKG-Veränderungen zeigten, kann allerdings mitnichten geschlossen werden, dass der Einsatz dieser Substanz in dieser Population auch

sicher ist. Leider wird an keiner Stelle in der Publikation ausdrücklich erwähnt, dass unabhängig von dieser Studie der Einsatz von Triptanen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausdrücklich kontraindiziert ist. Dies ist unverantwortlich. Die Frage nach der optimalen Behandlung der Migräne bei Koronarkranken bleibt leider offen.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Aldosteronantagonismus – ein altes Wirkprinzip mit neuem Wind?

Schon vor 50 Jahren wurde Aldosteron aus Blut und Urinproben isoliert und seine Steroidstruktur beschrieben. Das in der Nebennierenrinde gebildete Aldosteron ist ein Mineralokortikoid, das die Wiederaufnahme von Natrium und die Ausscheidung von Kalium in den Epithelzellen der Nieren, des Verdauungstraktes und in Schweiß- und Speicheldrüsen reguliert. Seine physiologische Bedeutung liegt im Schutz vor Natrium- und Wasserverlust in Phasen, in denen dem Körper nicht genügend Natrium zugeführt wird. Pathophysiologisch erlangt es durch die Natriumretention bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und nephrotischem Syndrom sowie bei Patienten mit Tumoren der Nebennierenrinde (Conn-Syndrom) Bedeutung (1; 2). Eine Blockade der Aldosteronwirkung erscheint daher bei diesen Patienten sinnvoll. Auch für die Behandlung der essenziellen Hypertonie kommen Aldosteronantagonisten in Betracht, wenn die antihypertensive Therapie aufgrund eines sekundären Hyperaldosteronismus nicht zum gewünschten Erfolg führt.

#### Spironolacton

Der seit mehr als 40 Jahren therapeutisch verfügbare Aldosteronantagonist Spironolacton (Metabolit Canrenon) ist ein kompetitiver Antagonist des Aldosterons und in Deutschland für die Behandlung des primären Hyperaldosteronismus und von Ödemen/Aszites bei sekundärem Hyperaldosteronismus zugelassen. Es wurde ursprünglich als kaliumsparendes Diuretikum klassifiziert. Darüber hinaus wurde seine pathophysiologische Bedeutung im Rahmen der Herzinsuffizienz in den letzten 20 Jahren durch die Einführung von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Antagonisten zunehmend minimiert. Der Einsatz von Spironolacton wird durch starke Veränderungen im Hormonhaushalt (Männer: Gynäkomastie und Impotenz; Frauen: Amenorrhoe, Hirsutismus und Brustspannungen) und durch das Auftreten einer Hyperkaliämie kompliziert. Gerade in der Kombination mit den beiden vorgenannten RAAS-blockierenden Substanzen ist die Gefahr von lebensbedrohlichen Hyperkaliämien erhöht (vgl. AVP 3/1995, S. 7–8, AVP 4/2001, S. 18 und AVP 1/2004, S. 13–14). Spironolacton liegt bei Tagestherapiekosten von etwa 0,64 Euro bis 1,24 Euro je nach Darreichungsform (Gelbe Liste 2/2004).

rezeptor (500fach). Entsprechend ist die Nebenwirkung Gynäkomastie nicht häufiger als unter einer Placebomedikation (3). Hyperkaliämien treten auch unter Eplerenon auf. Eplerenon ist in Deutschland für die zusätzliche Behandlung der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt, in den USA daneben auch für die zusätzliche Behandlung der Hypertonie zugelassen. Im Rahmen dieses Artikels werden wir uns auf die beiden Indikationen Herzinsuffizienz und Therapie der Hypertonie konzentrieren.

#### Indikation Herzinsuffizienz

Seit der Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) gehört der Aldosteronantagonismus zur Therapie einer Herzinsuffizienz. In der 1999 von Pitt et al. veröffentlichten Studie wurden insgesamt 1663 Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen NYHA III oder IV (mittlere LVEF 25,4%) neben einer Standardtherapie aus ACE-Hemmern, Schleifendiuretika und Digoxin über die Studiendauer von drei Jahren mit entweder 25 mg/Tag Spironolacton oder Placebo behandelt (4). Dabei wurde der primäre Endpunkt Gesamtmortalität um absolute 11% (46% vs. 35%,  $p < 0,001$ ; RRR 30%, NNT 9/2 Jahre) gesenkt. Auch die sekundären Endpunkte kardiale Mortalität wurden um absolute 10% (37% vs. 27%,  $p < 0,001$ ; RRR 27%; NNT 10/2 Jahre) und Krankenhausein-

#### Eplerenon

Der neue Aldosteronantagonist Eplerenon (Inspra®) wurde durch Oxidierung der Spironolacton-Grundstruktur erzeugt (Epoxidbildung). Dadurch hat Eplerenon bei einer um 15 bis 20fach erniedrigten Affinität zum Mineralokortikoidrezeptor eine deutlich reduzierte Affinität zum Androgen- und Progesteron-

weisungen wegen Herzinsuffizienz um absolute 7% (52% vs. 45%,  $p < 0,001$ ; RRR 13%; NNT 14/2 Jahre) reduziert. Als Nebenwirkungen der Therapie wurden bei 10% der Patienten eine Gynäkomastie bzw. Spannungen in der Brust (Plazebo 1,0%) und bei 1,7% der Patienten eine schwere Hyperkaliämie dokumentiert (Plazebo 1,2%,  $p = \text{n.s.}$ ; NNH 200/2Jahre).

Die 2003 ebenfalls von Pitt et al. (3) veröffentlichte Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study (EPHESUS) untersuchte 6642 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt mit eingeschränkter LVEF (im Mittel 33%) und Herzinsuffizienz über die mittlere Studiendauer von 16 Monaten entweder zusätzlich mit Eplerenon (bis zu 50 mg, mittlere Dosierung 42,6 mg) oder zusätzlich mit Plazebo behandelt wurden. Dabei wurden der primäre Endpunkt Gesamtmortalität um absolute 2,3% (14,4% vs. 16,7%;  $p = 0,008$ ; RRR 15%; NNT 43/16 Monate) und der kombinierte primäre Endpunkt aus Krankenhauseinweisung oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen um 3,3% (relativ 13%;  $p = 0,002$ ; NNT 30/16 Monate) gesenkt. Weitere sekundäre Endpunkte, die zu Gunsten von Eplerenon ausfielen, waren plötzlicher Herztod (4,9% vs. 6,1%,  $p = 0,03$ ; RRR 21%; NNT 83/16 Monate) und Krankenhausbehandlung wegen Herzinsuffizienz (14,3% vs. 18,7%,  $p = 0,03$ ; RRR 15%; NNT 23/16 Monate). Als Nebenwirkung der Therapie wurde bei 5,5% der Patienten eine schwere Hyperkaliämie dokumentiert (Plazebo 3,9%,  $p = 0,002$ ; NNH 62/1 Jahr). Hingegen kam es unter Eplerenon signifikant seltener zu kritischen Hypokaliämien (8,4% vs. 13,1%,  $p < 0,001$ ) als unter Plazebo.

Vergleicht man beide Studien im Hinblick auf den Therapieerfolg, scheint dieser unter Eplerenon im Vergleich zu Spironolacton eingeschränkt zu sein. Diese Differenz erklärt sich aus Unterschieden in der Studienpopulation. Die linksventrikuläre Funktion war in der EPHESUS Studie (33%) deutlich besser als in der RALES Studie (25,6%) und könnte sich im Studienverlauf durch Reperfusion und Erholung der Ventrikel-

funktion noch deutlich gebessert haben. Darüber hinaus war die medikamentöse Versorgung, insbesondere der regelmäßige Einsatz von Betablockern (75% vs. RALES 11%), in der EPHESUS Studie besonders gut. Hinsichtlich der Nebenwirkungen kam es unter Eplerenon – im Gegensatz zu Spironolacton in der RALES Studie – signifikant häufiger zu einer Hyperkaliämie als unter Plazebo ( $p = 0,002$ ). Für Spironolacton typische andere Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Impotenz und Brustspannungen traten unter Eplerenon nicht häufiger auf als unter Plazebo.

## Hypertoniestudien

Aufgrund verschiedener klinischer Untersuchungen wird vermutet, dass die Prognose des Patienten durch direkte, aldosteronabhängige Ziele beeinflusst wird. So lässt sich unter einer erhöhten Aldosteronsekretion eine erhöhte Häufigkeit von Myokardinfarkt, Schlaganfall, linksventrikulärer Hypertrophie und Dysfunktion nachweisen.

Der bisher zur Verfügung stehende Aldosteronantagonist Spironolacton wird aber aufgrund seiner Nebenwirkungen nicht zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks eingesetzt und ist auch hierfür nicht zugelassen. Eplerenon könnte dagegen in Zukunft möglicherweise für die antihypertensive Therapie eingesetzt werden, bleibt aber in seiner Blutdrucksenkenden Wirkung hinter Spironolacton zurück (5). Im direkten Vergleich mit Amlodipin, ACE-Hemmern und  $AT_1$ -Antagonisten zeigt sich eine im Wesentlichen vergleichbare Blutdrucksenkung (6; 7). Als Zusatz zu einer antihypertensiven Therapie aus ACE-Hemmern,  $AT_1$ -Antagonisten, Diuretika oder auch Betablockern und Kalziumantagonisten zeigt sich unter Zusatz von Eplerenon eine gute zusätzliche blutdrucksenkende Wirksamkeit.

## Literatur

1. Coppage WS, Jr., Island DP, Cooner AE, Liddle GW: The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1962; 41: 1672–1680.

2. Luetscher JA, Jr., Johnson BB: Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. *J Clin Invest* 1954; 33: 1441–1446.

3. Pitt B, Remme W, Zannad F et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.

4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.

5. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709–716.

6. Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM et al.: Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25: 2388–2404.

7. White WB, Duprez D, St HR et al.: Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.

*avp@akdae.de*

AkdÄ

## FAZIT

Geweckt durch den Nachweis ihrer prognoseverbessernden Wirkung bei chronischer Herzinsuffizienz ist das Interesse an Aldosteronantagonisten wieder erwacht. Eplerenon kommt nach den oben zusammengefassten Daten für eine zusätzliche Therapie der Herzinsuffizienz oder der Hypertonie (derzeit keine Zulassung) in Frage, wenn Spironolacton aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen wird. Die Therapiekosten würden sich dann allerdings erheblich erhöhen. Es erscheint uns aber zu früh, hierzu eine Empfehlung auszusprechen.

# Migräne führt zu erhöhtem Schlaganfallrisiko – Risiko wird durch Triptane nicht erhöht

Es gibt eine ganze Reihe von Komorbiditäten bei der Migräne. Etabliert neben der Depression und Angsterkrankung sind eine erhöhte Schlaganfallrate und in kleineren Fall-Kontrollserien eine erhöhte Rate an Angina pectoris. Rein theoretisch könnte die Einnahme von Triptanen über deren vasokonstriktive Eigenschaften das Schlaganfall- oder Myokardinfarkt-Risiko erhöhen. Um dies zu untersuchen, haben englische Autoren auf die General Practice Research Database von 321 Allgemeinpraxen in England zugegriffen (1). In dieser Datenbank wurden im Zeitraum zwischen 1992 und 1999 Patienten mit Migräne identifiziert. Anschließend wurden Personen vergleichbaren Alters und Geschlechts als Kontrollen herangezogen. Auf diese Weise wurden 63.199 Migränepatienten mit 76.936 Kontrollen verglichen. Innerhalb der Migränepopulation hatten 13.602 Patienten Triptane verschrieben bekommen und 49.597 eine Migränetherapie ohne Triptane. Innerhalb der Datenbank wurden dann Zielereignisse wie Schlaganfall, transiente ischämische Attacken (TIA), Herzinfarkt, koronare Herzerkrankung, Tod, Herzrhythmusstörungen und andere vaskuläre Risikofaktoren identifiziert. Die Ge-

samtgruppe der Migränepatienten hatte ein erhöhtes Schlaganfallrisiko von 1,51 und ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung von 1,35 (es kamen also auf 100 Fälle der Kontrollgruppe 151 bzw. 135 Fälle der Migräne-Gruppe). Innerhalb der Schlaganfälle war das Risiko nur für zerebrale Ischämien, nicht für zerebrale Blutungen erhöht. Patienten, die ein Triptan verschrieben bekamen, hatten weder eine erhöhte Rate an Schlaganfällen noch an Myokardinfarkten.

### Kommentar

Diese sehr große Studie, die Diagnosen, Risikofaktoren und Verschreibungen zusammenführt (was in Deutschland aus Datenschutzgründen nicht möglich wäre), belegt den bereits bekannten Zusammenhang zwischen ischämischem Insult und Migräne. Schwer zu verstehen ist die Assoziation mit koronarer Herzerkrankung, da die Zahl der Myokardinfarkte bei den Migränepatienten nicht erhöht war. Für den klinischen Alltag wichtig ist allerdings die Beobachtung, dass Patienten, denen Triptane zur Behandlung ihrer Migräneattacken verschrieben wurden, kein erhöhtes Schlaganfallrisiko oder Herzinfarkt-

isiko gegenüber den Patienten hatten, die nicht mit Triptanen behandelt wurden. Angesichts der Größe der hier untersuchten Population und der Zahl der Zielereignisse (360 Schlaganfälle in der Migräne-Gruppe und 258 in der Kontrollgruppe) sind diese Aussagen als valide anzusehen.

### Literatur

1. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD: Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563–568.

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

### FAZIT

Eine große epidemiologische Studie in England zeigt, dass Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und geringer auch für eine koronare Herzkrankheit haben. Dieses Risiko wird durch eine Behandlung von Migräneattacken mit Triptanen nicht erhöht.

## Depression und Suizidalität als UAW häufig angewandter Arzneimittel

Die Erfahrung konsiliarisch tätiger Psychiater ist, dass Depression/Suizidalität als UAW nicht-psychotroper Pharmaka den meisten Internisten, Chirurgen oder Allgemeinmediziner nicht bekannt ist. Dabei handelt es sich hierbei um eine ggf. tödliche UAW. Unter den 178.089 UAW-Fällen, die Ende des Jahres 2003 im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank

von BfArM und AkdÄ) gespeichert waren, fanden sich 1907 Fälle mit depressiven Syndromen, entsprechend ca. 3,6% der Meldungen. Zu knapp zwei Dritteln waren Frauen betroffen, der Altersgipfel lag zwischen 30 und 59 Jahren. Die zehn in diesem Zusammenhang am häufigsten angeschuldigten Medikamente zeigt die Tabelle.

Die zehn am häufigsten genannten Substanzen im Zusammenhang mit Depression als UAW (aus der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ, 2003). Aufgeführt sind die Prozentsätze derjenigen Berichte zur UAW „Depressive Störungen“, die den genannten Stoff als mögliche Ursache nennen. So wurden also z. B. 4,8% der gemeldeten „Depressiven Störungen“ Mefloquin zugeordnet.

	Wirkstoff	Prozent
1.	Metalllegierung*	18,7
2.	Stoffangabe teilweise unklar	9,1
3.	Mefloquin	4,8
4.	Interferon	3,8
5.	Interferon alpha-2B	3,3
6.	Ribavirin	3,2
7.	Risperidon	2,3
8.	Moclobemid	1,8
9.	Peginterferon alpha-2B	1,7
10.	Ofloxacin	1,5

\* Die hohe Zahl von Meldungen, in denen Metalllegierungen als Ursache für die UAW „Depression“ angeschuldigt wurden, bezieht sich auf die in den Jahren seit 1990 aufgetretenen und durch die Presse geschürten Befürchtungen möglicher Schädigungen durch Amalgam-Inlays. Dies zeigt zugleich die Grenzen des Spontanerfassungssystems.

Aufschlussreich ist ein Vergleich der am häufigsten ursächlich angeschuldigten Pharmaka im Jahre 2003 und im Jahre 1995. Während Mefloquin und Ofloxacin schon 1995 häufig genannt wurden, sind sieben Jahre später die Interferone an vorderste Stellen gerückt. Auffällig erscheinen die zahlreichen Meldungen zum Antidepressivum Moclobemid, die sich schwer interpretieren lassen. Freilich fällt auf, dass ganz an der Spitze der 881 UAW-Meldungen insgesamt zu Moclobemid neben Übelkeit die Termini Nervosität, Agitiertheit, Angst wie auch „Zustand verschlechtert“ stehen. Dieses Profil wiederum mag einen Bezug zu der Beobachtung haben, dass die Verordnung neuerer Antidepressiva wie Moclobemid oder SSRI nach manchen epidemiologischen Studien bei Suizidopfern überrepräsentiert ist (1). Nachfolgend soll auf drei in diesem Kontext wichtige Substanzgruppen genauer eingegangen werden:

## 1. Betarezeptorenblocker

Schon 1967 wurde auf eine hohe, dosisabhängige Inzidenz von depressiven Syndromen unter der Therapie mit Propranolol aufmerksam gemacht. Spätere Untersuchungen haben eine derartige Häufigkeit allerdings nicht bestätigen können (2). Zuverlässige epidemiologische Daten über die Häufigkeit der verschiedenen zentralnervösen UAW von Betarezeptorenblockern existieren bis heute nicht. Das Material des deutschen Spontanerfassungssystems zeigt, dass 16% aller UAW-Meldungen zu Betare-

zeptorenblockern psychiatrische Störungen betreffen. Darunter finden sich 56 Suizidversuche, was 1,8% der Berichte entspricht. Während in großen plazebokontrollierten Langzeitstudien bei kardiovaskulären Indikationen nur eine größere Häufigkeit von „Müdigkeit“ beobachtet wurde, weisen unkontrollierte Studien oder Fallbeobachtungen durchaus auf das Vorkommen eindeutiger depressiver Syndrome hin. Es könnte spekuliert werden, dass lipophile Betarezeptorenblocker eher depressive Störungen auslösen als hydrophile Substanzvertreter. Dies ist in der Tat in mehreren Untersuchungen wahrscheinlich gemacht worden, konnte aber anhand der Berichte aus dem deutschen Spontanerfassungssystem nicht bestätigt werden (3).

Angemerkt sei, dass auch die topische Verabreichung von Timolol im Rahmen der Glaukombehandlung zu psychischen UAW führen kann (4).

## 2. Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Die AkdÄ hat schon frühzeitig auf die teilweise dramatischen zentralen UAW dieser Substanzgruppe hingewiesen. In den neunziger Jahren hat sich die AkdÄ verstärkt mit suizidalen Handlungen unter Chinolonen (Gyrasehemmern) beschäftigt (5) und hat diese Erkenntnisse kürzlich noch einmal anhand der zugegangenen aktuellen Meldungen illustriert (6). Eine genauere Analyse der uns zugegangenen Berichte zeigte, dass in zwei Dritteln der Fälle eine Depression unter der Behandlung mit Gyrasehemmern erstmals, d. h. bei bislang leerer psychiatrischer Anamnese beobachtet worden ist. Suizidideen und suizidale Handlungen manifestierten sich oft in sehr kurzer Zeit, d. h. innerhalb weniger Tage nach Beginn der antibiotischen Behandlung (7).

## 3. Interferone

Zytokine sind Botenstoffe, die in besonderer Weise die Kommunikation zwischen Immunsystem und ZNS herstellen. Sie werden deshalb auch als „Immunotransmitter“ bezeichnet. Da sie nicht nur die Immunantwort koordinieren, sondern auch direkte Wirkungen auf das

ZNS besitzen, ist es nicht erstaunlich, dass die Interferone als therapeutisch besonders wichtige Vertreter dieser Substanzgruppe auch neurotoxische Effekte auslösen können. Schwere depressive Reaktionen inklusive Suizidalität, aber auch paranoide Psychosen und Verwirrheitszustände wurden unter Interferonen immer wieder dokumentiert. In einer kleineren prospektiven Studie traten depressive Reaktionen bei einem Drittel der Patienten auf, die wegen einer Hepatitis C Interferon erhalten hatten (8). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine kürzlich publizierte deutsche Studie (9). Unter den Spontanberichten zu Suizidversuchen standen Ende 2003 Interferon und Interferon alpha-2b nach Fluoxetin (7,8% der Berichte zu dieser UAW), Olanzapin, Moclobemid, Risperidon, Paroxetin und Clozapin an 11. und 14. Stelle der angeschuldigten Substanzen (2,5 bzw. 2,9% der Berichte zu Suizidversuchen), während auf Ribavirin, einem häufigen Kombinationspartner von Interferon bei der HCV-Infektion, 2,2% der Berichte entfallen.

Die relative Häufigkeit einer Depression als UAW sollte zur Konsequenz haben, dass Patienten und ggf. auch Angehörige vor Verordnung des entsprechenden Wirkstoffs über mögliche depressiogene oder depressionsverstärkende Nebenwirkungen informiert werden sowie, dass bei Auftreten entsprechender Symptome die Medikation abgesetzt und der Patient adäquat überwacht wird.

Bei Suizidversuchen und Suiziden sollte nach der Einnahme von in diesem Kontext relevanten Arzneistoffen geforscht bzw. Blut zur Untersuchung auf Medikamentenspiegel asserviert werden.

## Literatur

1. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A: Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 94.
2. Gleiter CH, Deckert J: Adverse CNS-effects of beta-adrenoceptor blockers. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 201–211.
3. Lasek R, Mathias B: Unerwünschte zentralnervöse Wirkungen von  $\beta$ -Rezeptorenblockern. 1992; 141.

4. Shore JH, Fraunfelder FT, Meyer SM: Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 264–267.

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Suizidalität im Zusammenhang mit der Anwendung von Gyrasehemmern. *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 92: A1197.

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Suizidalität unter der Behandlung mit 5-Fluorchinolon-Antibiotika. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A1618–A1619.

7. Wolfersdorf M, Müller-Oerlinghausen B: Gyrasehemmer, Depressivität und

Suizidalität. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 140; 113–116.

8. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al.: A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 942–947.

9. Kraus MR, Schafer A, Faller H et al.: Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708–714.

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: SSRI und Suizidalität? *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A2642.

*Prof. Dr. med.*

*Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin*

*bmo@zedat.fu-berlin.de*

## FAZIT

Depression und Suizidalität können auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) auftreten. Eine bedeutende Rolle spielen in diesem Zusammenhang Mefloquin, Interferone und Gyrasehemmer. Auch Betablocker können depressiogen wirken. Unklar, aber derzeit stark diskutiert ist die Möglichkeit einer Auslösung oder Verstärkung von Suizidalität durch neuere Antidepressiva, z. B. SSRI (10).

## Kompletter Haarausfall nach Etanercept (Enbrel®)

Eine 44-jährige Patientin, die wegen einer chronischen Psoriasis-Arthritis als Monotherapie Etanercept (Enbrel®), einen TNF-alpha-Antagonisten, erhielt, entwickelte wenige Monate nach Beginn der Therapie einen Haarausfall, der sich in der Folgezeit verstärkte und schließlich zu einer Alopecia totalis führte. Anamnestisch bestand bei der Patientin eine chronische Pansinusitis, die durchgeführten Untersuchungen waren bis auf die nicht wesentlich erhöhten antinukleären Faktoren (1:160) unauffällig (AkdÄ-Nr. 134.155).

Über eine solche unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde nach Anwendung von Etanercept bisher nicht berichtet. Ein Zusammenhang erscheint pathophysiologisch zunächst unwahrscheinlich, da TNF-alpha selbst das Haarwachstum hemmt. Andererseits sind indirekte Mechanismen denkbar. Etanercept kann sowohl Infektionen (insbesondere der oberen Atemwege) als auch einen systemischen Lupus erythematodes (SLE) induzieren. Beide Krankheitsbilder können von einer Alopezie begleitet sein. Ein ungünstiger Einfluss von Etaner-

cept auf Autoimmunerkrankungen wird diskutiert, sodass auch eine Alopecia areata nach Etanercept prinzipiell nicht auszuschließen ist. Wegen der zu diskutierenden indirekten Mechanismen wäre dieser kausale Zusammenhang als „möglich“ zu bewerten. Deshalb bittet die AkdÄ um Aufmerksamkeit und ggf. um Mitteilung derartiger Beobachtungen.

*Priv.-Doz. Dr. med. Axel Schnuch,*

*Göttingen*

*aschnuch@med.uni-goettingen.de*

## Klinische Studien und Praxisalltag am Beispiel Spironolacton

Die RALES-Studie beschrieb eine Risikoreduktion der Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz durch die zusätzliche Gabe des Aldosteronantagonisten zur Standardtherapie (ACE-Hemmer) (1). Nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse nahm die Zahl der Spironolactonverschreibungen sprunghaft zu (2). Spironolacton löst als unerwünschte

Arzneimittelwirkung (UAW) lebensbedrohliche Hyperkaliämien aus. Man hatte den Eindruck, dass es im Praxisalltag doch häufiger als in der gut kontrollierten Studie zu Hyperkaliämien kam (3). Sicher spielt hierbei auch eine Rolle, dass vielfach die in der RALES-Studie angegebene Dosierung von 25 mg/Tag überschritten wurde. Drei Veröffentlichungen

aus dem *New England Journal* befassen sich nun mit diesem Thema (2; 4; 5).

In Ontario untersuchten Juurlink et al. die Verschreibungsgewohnheiten für Spironolacton vor und nach Veröffentlichung der RALES-Studie und setzten sie in Beziehung zur Rate an Krankenhausaufnahmen wegen Hyperkaliämie und

Tabelle 1 (nach 5)

Risikofaktoren für Hyperkaliämien bei Medikamenten, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken:

Chronische Niereninsuffizienz (insbesondere bei Clearance < 30 ml/min)
Diabetes mellitus
Dekompensierte Herzinsuffizienz
Volumenmangel
Medikamente, die die Kaliumausscheidung hemmen (nichtsteroidale Antirheumatika, Betablocker, Heparin, kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim u.a.)
Kaliumzufuhr (insbesondere in Salzersatzstoffen und verschiedenen pflanzlichen Arzneien)

Tabelle 2 (nach 5)

Maßnahmen zur Vermeidung einer Hyperkaliämie bei Risikopatienten\*:

Nierenfunktion abschätzen (ein Serumkreatinin von 1,5 mg/dl bei einer 80-jährigen Patientin entspricht bei einem Gewicht von 50 kg ungefähr einer glomerulären Filtrationsrate von 23 ml/min!).
Nie mehr als 25 mg Spironolacton/Tag in der Kombination mit einem ACE-Hemmer oder AT <sub>1</sub> -Antagonisten, gänzlich kontraindiziert ist die Kombination, falls die GFR < 30 ml/min beträgt.
Alle Medikamente absetzen, die die Kaliumausscheidung beeinträchtigen können, bzw. vermeiden zusätzlicher Kaliumzufuhr
Kaliumarme Kost
Gabe von Thiaziden oder Schleifendiuretika (letzte bei GFR < 30 ml/min)
Evtl. Natriumbikarbonat zur Korrektur der metabolischen Azidose bei chronischer Niereninsuffizienz
ACE-Hemmer oder AT <sub>1</sub> -Antagonisten in niedriger Dosierung beginnen
Kaliumkontrollen eine Woche nach Beginn der Therapie bzw. nach jeder Erhöhung der Dosis
Bei Kalium > 5,5 mmol/l: Dosisreduktion, bei Kombinationen von ACE-Hemmern, AT <sub>1</sub> -Antagonisten und/oder Spironolacton, Absetzen eines der Kombinationspartner
Sollte trotz aller o. g. Maßnahmen der Serumkaliumspiegel über 5,5 mmol/l ansteigen, müssen die Medikamente abgesetzt werden

\* Als solche sind ältere herzinsuffiziente Patienten mit einer Kreatininerhöhung anzusehen (häufige Kombination in der Praxis!). Hier empfiehlt sich in jedem Falle die Gabe eines Schleifendiuretikums wie Furosemid.

damit assoziierten Todesfällen (2). Sie konnten dabei auf die Datensätze von 1,3 Millionen Patienten im Alter über 66 Jahren im Zeitraum zwischen den Jahren 1994 bis 2001 zurückgreifen.

Im Jahr 1994 erhielten 34 von 1000 Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt und wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, Spironolacton. Diese Rate stieg nach Publikation der RALES-Studie auf 149 von 1000 Patienten im Jahr 2001.

1994 wurden 2,4 von 1000 Patienten wegen einer Hyperkaliämie hospitalisiert, 2001 betrug diese Zahl 11 pro 1000 Patienten ( $p < 0,001$ ). Die damit assoziierte Mortalität stieg von 0,3 auf 2 pro 1000 ( $p < 0,001$ ). Verglichen mit der absoluten Zahl an erwarteten Todesfällen kam es zu 73 zusätzlichen Todesfällen durch Hyperkaliämien im Jahr 2001 (95% Konfidenzintervall 27–120). Demgegenüber kam es weder zu einer signifi-

fikanten Verminderung der Aufnahme-rate wegen Herzinsuffizienz noch zu einer Reduktion der Herzinsuffizienz-assoziierten Mortalität.

In einem Editorial wird über die Gründe für diesen Unterschied zwischen Studienergebnis und Praxisalltag spekuliert (4): Die Patienten aus Ontario waren im Durchschnitt älter und damit auch die Nierenfunktion schlechter, die Betablockermedikation (kann ebenfalls die Serumkaliumspiegel erhöhen) hatte in den letzten Jahren stark zugenommen und die Überwachung der Patienten war sicherlich nicht so engmaschig wie in der RALES-Studie. Deshalb fordern Mc Murray und O'Meara: Medikamentenstudien sollten weite Einschluss- und wenig Ausschlusskriterien haben, damit sie für möglichst viele Patienten gültig sind und so der Realität des Praxisalltags möglichst nahe kommen. Die Ärzte müssen über Studienergebnisse umfas-

send informiert werden, und es sind mehr Postmarketing-Studien zur Überwachung neuer Medikamente oder neuer Indikationen älterer Substanzen nötig.

Wie kann man Risikopatienten für Hyperkaliämien unter Therapie mit ACE-Hemmer/AT<sub>1</sub>-Antagonisten ausfindig machen, und wie sollte man die Patienten kontrollieren?

Die Patienten, die am meisten von einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems profitieren, nämlich diejenigen mit einer schweren Herzinsuffizienz, haben auch eine hohe Wahrscheinlichkeit eine Hyperkaliämie zu bekommen (Tabelle 1). Der Kaliumhaushalt und die Nierenfunktion sollten engmaschig kontrolliert und es sollte möglichst mit keinen weiteren kaliumsparenden Medikamenten kombiniert werden. Hilft dies alles nichts, muss der ACE-Hemmer re-

duziert oder ganz abgesetzt werden (Tabelle 2). Insgesamt sollten die Risiken einer ACE-Hemmung nicht dazu führen, dass herzinsuffizienten Patienten diese Therapie vorenthalten wird. Vielmehr muss diese Therapie wie jede gut wirksame Behandlung mit erhöhter Aufmerksamkeit durchgeführt werden.

## Literatur

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
2. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.

3. Zieschang M: Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer und Spironolacton. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31: 41–42.

4. McMurray JJ, O'Meara E: Treatment of heart failure with spironolactone-trial and tribulations. *N Engl J Med* 2004; 351: 526–528.

5. Palmer BF: Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585–592.

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

## FAZIT

Im klinischen Alltag treten bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, vermehrt mit Hyperkaliämie assoziierte Todesfälle auf. Ein enger zeitlicher Zusammenhang mit dem sprunghaften Anstieg einer zusätzlichen Gabe von Spironolacton fällt auf. Eine verminderte allgemeine Mortalität oder auch nur weniger Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz konnten dagegen nicht nachgewiesen werden. Will man sich dennoch an die RALES-Studie halten, darf man keinesfalls die dort angegebene Dosis von Spironolacton 25 mg/Tag überschreiten. Risikopatienten müssen daher identifiziert und besonders engmaschig kontrolliert werden. Medikamentenstudien können nicht ohne weiteres von kleinen gut kontrollierten Kollektiven auf die breite Masse der Patienten verallgemeinert werden.

## Könnte eine Selengabe statininduzierte Myopathien verhindern?\*

Eine attraktive Hypothese über einen möglichen Zusammenhang zwischen statininduzierter Myopathie und selenhaltenden Proteinen wird im *Lancet* aufgestellt (1). Die biochemischen Hintergründe dieser unerwünschten Statinwirkungen sind bisher unklar, ihre mechanistische Aufklärung aber bei der zunehmenden Verbreitung der Statine von außerordentlicher Bedeutung. Wie die Autoren berichten, gehen zwei Drittel aller diagnostizierten Myopathien auf die Einnahme von Statinen zurück. Lebensbedrohliche Rhabdomyolysen sind seltene, aber gefürchtete Folgekomplikationen (Stichwort: Lipobay®). Offen ist, wie weit Schweregrad und Auftreten der Myopathien substanzabhängig sind, es handelt sich bei dieser UAW auf jeden Fall um einen Substanzklasseneffekt. Eine Aufklärung des Mechanismus könnte zu einem Therapieansatz oder

gar zu einer Prophylaxe dieser unerwünschten Wirkung beitragen.

Welcher biochemische und pathophysiologische Zusammenhang besteht zwischen Selenproteinen und dem Wirkmechanismus von Statinen? Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase und damit die de novo Cholesterolsynthese. Da diese Hemmung in einer frühen Stufe der Synthese stattfindet, sind nachgeordnete Stoffwechselwege betroffen. Einer dieser Stoffwechselwege führt zu Proteinen mit Selen im katalytischen Zentrum (Selenoproteine), die zur Schilddrüsenhormonhomöostase, zum antioxidativen Schutz, zu antiviralen Effekten und eben auch zur Myocytenregeneration beitragen. Cholesterin- und Selenoproteinsynthese werden also gleichermaßen gehemmt. Insbesondere die unter einer Statintherapie auftretenden Myopathien sollen auf einen gestörten Selenoprotein-Stoffwechsel zurückzuführen sein. Unterstützt wird die Hypothese der Autoren durch die Beobachtung, dass bei Selenmangel, der eben-

falls zum Funktionsverlust von Selenproteinen führt, ebenso Myopathien beobachtet werden mit ähnlichen biochemischen, klinischen und histopathologischen Veränderungen: Erhöhungen der Kreatinkinase, Muskelschmerzen, die bei körperlicher Aktivität zunehmen und lange anhalten sowie vakuolisierte Myofibrillen. Auch zeigen Patienten mit genetischen Defekten im Selenoprotein N solche klinischen und histopathologischen Merkmale.

Zur Überprüfung ihrer Hypothese wollen die Forscher nun bei Patienten mit Statintherapie und diagnostizierter Myopathie die Lymphozyten untersuchen. Da diese Zellen zur Proteinsynthese fähig sind, erwarten sie bei ihnen einen Aktivitätsmangel an Selenoproteinen. Außerdem sollte im Muskelgewebe ein reduzierter Gehalt an Selenoprotein N nachzuweisen sein. Dieses Protein ist offenbar unersetzlich bei der Reparatur von Muskelzell-Läsionen, wie sie bei starker Muskelarbeit vorkommen. Weiterhin soll geprüft werden, ob Patienten

\* Obwohl die vorliegende Hypothese noch von der Praxis weit entfernt und hochspekulativ ist, meinen wir, sie dem Leser vorlegen zu müssen, um zu zeigen, dass hier an der weiteren Absicherung der effektiven und weit verbreiteten Statinbehandlung gearbeitet wird.

mit Myopathien nach Selensupplementation signifikant weniger unerwünschte Wirkungen haben als vorher.

## Literatur

1. Moosmann B, Behl C: Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892–894.

*Professor Dr. med. Stephanie Läer,  
Düsseldorf  
Stephanie.Laer@uni-duesseldorf.de*

## FAZIT

Es wird ein Zusammenhang zwischen Selenoproteinen und unerwünschten Wirkungen von Statinen, insbesondere Myopathien, postuliert. Da Statine zu den weltweit am häufigsten angewendeten Arzneimitteln gehören und ihre Vorteile bei kardiovaskulären Erkrankungen gut dokumentiert sind, wäre eine Aufklärung des Mechanismus und damit ein Behandlungsansatz bzw. eine Vor-

beugung für diese unerwünschten Wirkungen wichtig. Die Arbeit trägt dazu bei, die Wirkungsweise der Statine besser zu verstehen. Die Hypothese der Autoren kann richtungsweisend für die weitere Statinforschung sein. Ob eine Selensupplementation helfen und ob das nicht auch die erwünschten Statinwirkungen beeinträchtigen würde, bleibt zunächst offen.

# Anfälle von Schlafwandeln als mögliche Folge einer Interaktion von Valproinsäure und Zolpidem

Valproinsäure, ein häufig eingesetztes Antiepileptikum (37,5 Mio. DDD im Jahr 2002), wird neuerdings gerne als Zusatztherapie bei bipolaren Erkrankungen eingesetzt. Auch Zolpidem (Bikalm®, Generika) wird oft verordnet (34,1 Mio. DDD) (1).

Es ist jetzt in den USA Mode geworden, bei einer Vielzahl von Zuständen Valproinsäure (Valproat®) zu verordnen, ohne dass die Rationalität dieser Therapie belegt ist. So kann die Mitteilung von US-Autoren nicht verwundern, die über einen Patienten berichten, der darunter Episoden mit Schlafwandel entwickelte (2). Es handelte sich um einen 47-jährigen Patienten mit bipolarer Erkrankung, der zunächst mit Citalopram 30 mg/Tag behandelt wurde. Wegen Schlafstörungen erhielt er 5 mg Zolpidem. Da der Patient weiter über eine Reihe von Beschwerden klagte (starke Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit u. a.), wurde als Zusatztherapie Valproinsäure 2 x 250 mg/Tag verordnet. Die Behandlung mit Citalopram und Zolpidem wurde fortgesetzt. Während die erste Nacht mit dieser Medikation komplikationsfrei verlief, musste er in der zweiten und dritten Nacht erleben, dass er sich plötzlich am geöffneten Fenster seines Schlafzimmers wiederfand, ohne sich erinnern zu können, dort hingegangen zu

sein. Er nahm daraufhin keine Valproinsäure mehr ein, jedoch weiterhin Citalopram und Zolpidem. Die folgenden Nächte verliefen unauffällig. Nach ein paar Tagen nahm er erneut Valproinsäure ein (2 x 250 mg/Tag). Die erste Nacht verlief komplikationsfrei, doch kam es danach wiederum zu einer Schlafwandel-episode. Bei dieser Episode wurde er von einem Mitbewohner beobachtet, der ihn aufweckte. Nunmehr wurde ihm geraten, kein Zolpidem mehr einzunehmen, die Einnahme der Valproinsäure aber fortzusetzen. Hierauf kam es nicht wieder zu Schlafwandel-episoden. Da der Patient aber weiterhin über schlechten Schlaf klagte, wurde ihm 50 mg Trazodon vor dem Schlafengehen verordnet. Der Patient berichtete zwar weiterhin über schlechten Schlaf, jedoch nicht mehr über Schlafwandel-episoden. Das Trazodon wurde schrittweise auf 150 mg zur Nacht und die Valproinsäure auf 2 x 750 mg/Tag gesteigert, während das Citalopram belassen wurde. Es kam langsam zu einer Besserung der psychischen Symptomatik in den folgenden Wochen.

In der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ befinden sich nur 14 Fälle von Schlafwandeln, wobei sich zwei auf Zolpidem beziehen.

## Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
2. Sattar SP, Ramaswamy S, Bhatia SC, Petty F: Somnambulism due to probable interaction of valproic acid and zolpidem. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1429-1433.

Hö

## FAZIT

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ), finden sich 709 Meldungen zu Zolpidem und 167 zu Valproinsäure (Stand: 19.02.2004). Schlafwandeln wird weder für Valproinsäure noch für Zolpidem als UAW genannt. Insgesamt scheint es sich um eine sehr seltene UAW zu handeln.

# Leserbrief

Ein Internist aus Bayern schreibt zu der Mitteilung: „Aus der UAW-Datenbank“: Suizidalität unter der Behandlung mit 5-Fluorchinolon-Antibiotika (Deutsches Ärzteblatt 2004; 101: A1618–A1619):

„Ich traf meinen Skifreund R. im März 2004 in St. Anton, wo er mir seine Geschichte erzählte: Er habe vor Beginn des Skiurlaubes im Januar 2004 zu Hause eine Sinusitis maxillaris bekommen und erhielt deshalb eines der neuen, hochwirksamen Antibiotika. Am Skiort angekommen, wollte er am Geldautomaten Geld abheben und musste feststellen, dass ihm seine Geheimnummer nicht mehr einfiel. Er konnte sich diese Vergesslichkeit überhaupt nicht

erklären, da er gewohnt war, pro Woche ca. zwei- bis dreimal Geld abzuheben“.

## Anmerkung der Redaktion

Wir halten es für wahrscheinlich, dass diese UAW auf ein 5-Fluorchinolon zurückzuführen ist. Wir haben wiederholt über Störungen ähnlicher Art (Alpträume, Verwirrheitszustände, Suizidalität u. a.) berichtet (siehe auch S. 26–27). Es ist das Beste, wenn sich der Arzt täglich durch ein kurzes Gespräch davon überzeugt, dass beim Patienten keine Denkstörungen oder Störungen psychischer Art vorliegen. Bei stationären Patienten ist dies leicht durchzuführen. Bei ambulanter Therapie sollte der Patient

bei der Verordnung auf solche UAW aufmerksam gemacht werden und den Rat erhalten, in solch einem Fall die Medikation sofort abzubrechen und in die Praxis zu kommen. Wenn möglich, sollte der Patient während der laufenden Behandlung wiederholt zu einem kurzen Gespräch einbestellt werden, insbesondere dann, wenn die Behandlung eine Woche überschreitet. Weiter möchten wir anmerken, dass das unkompliziertere und billigere Amoxicillin als Mittel der Wahl bei akuter purulenter Sinusitis anzusehen ist (AVP 3/2002, S. 5) und dass „Standardantibiotika“ in dieser Indikation genauso wirksam sind wie neuere Substanzen (AVP 1/1999, S. 13).  
*avp@akdae.de*

## Zitate

# Statine und Koronarinfarkt, die Ergebnisse der GRACE-Studie

In einer groß angelegten Beobachtungsstudie an fast 20.000 Patienten, die mit Verdacht auf Herzinfarkt in stationäre Behandlung kamen, wurde der weitere Verlauf in Abhängigkeit davon registriert, ob die Patienten vorher mit Statinen behandelt worden waren (4000 Patienten) oder nicht (ca. 16.000 Patienten). An der Studie, die über drei Jahre lief, beteiligten sich weltweit 94 Kliniken aus 14 Ländern. Als Endpunkt wurde eine Kombination aus den Ereignissen Reinfarkt, Schlaganfall und Tod festgelegt. Relevante sekundäre Zielgrößen aus der Vielzahl der erhobenen Daten waren:

1. Hebung der ST-Strecke bei Entlassung

Ergebnisse

Parameter	Nicht vorbehandelt n = 15481	Mit Statinen vorbehandelt n = 4056	NNT*
Kombinierter Endpunkt	18,1 %	10,8 %	13,7
ST-Strecke	37,6 %	18,4 %	52
CPK-Anstieg	45 %	24,7 %	4,9
Herzstillstand	5,9 %	2,6 %	30,3
letaler Reinfarkt	6,9 %	3,1 %	26,3

2. CPK-Anstieg auf mehr als das Zweifache des oberen Grenzwertes
3. Herzstillstand
4. letaler Reinfarkt

So eindrucksvoll diese Zahlen auch sein mögen, so ist doch zu berücksichtigen, dass es sich hier um eine einfache Beobachtungsstudie handelt, in der weder eine Homogenität der Vergleichsgruppen noch eine Vergleichbarkeit der stationären Behandlung gegeben sind. Auch sind Dauer, Art und Dosis der Vorbehandlung unbekannt, ebenso die Gründe für die Behandlung oder Nichtbehandlung mit Statinen. Daher fordern die Autoren zum Schluss randomisierte Studien, um die Assoziation einer Statinprophylaxe mit dem günstigeren Ver-

lauf eines Infarktes auf einen soliden Boden zu stellen (1).

## Literatur

1. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ et al.: Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857–866.

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

## FAZIT

Die Ergebnisse einer großen Beobachtungsstudie (GRACE-Studie) weisen darauf hin, dass der Verlauf eines Myokardinfarktes bei mit Statinen langfristig vorbehandelten Patienten günstiger sein könnte als bei nicht vorbehandelten. Eine Bestätigung durch kontrollierte Studien muss abgewartet werden.

# Rückgang der Schlaganfallhäufigkeit in England

Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung nimmt das Schlaganfallrisiko zu. Daher wäre zu erwarten, dass im Laufe der Zeit in allen zivilisierten Ländern immer mehr Schlaganfälle, insbesondere tödliche Schlaganfälle, auftreten. Die Statistiken der westlichen Länder zeigen allerdings, dass erstaunlicherweise trotz eines zunehmenden Alters der Bevölkerung die Schlaganfallhäufigkeit abnimmt. Worauf dies zurückzuführen ist, ist in epidemiologischen Studien, die auf Angaben der Gesundheitsbehörden beruhen, nicht herauszubekommen. Die Oxford Vascular Study basiert auf allen Individuen, die bei 63 praktischen Ärzten in neun Gemeinschaftspraxen in Oxfordshire in England registriert sind. Die Patienten in diesen Praxen werden seit 1981 verfolgt, und es werden Schlaganfälle, transiente ischämische Attacken (TIA), Begleiterkrankungen und Therapie erfasst. Auf diese Weise können epidemiologische und klinische Daten aus den Jahren 1981 bis 1984 mit Daten aus 2002 bis 2004 verglichen werden.

## Ergebnisse

476 Patienten erlitten in den beiden untersuchten Zeiträumen eine TIA oder einen Schlaganfall. Davon konnten 262 Schlaganfälle und 93 TIAs genauer zugeordnet werden. Die Alters- und Geschlechts-adjustierte Inzidenz eines ersten Schlaganfalls fiel zwischen 1981 und 2004 um 29%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Inzidenz nahm für intrazerebrale Blutungen um mehr als 50% ab. Die Inzidenz von Subarachnoidalblutungen änderte sich al-

lerdings nicht. Aufgrund der demographischen Entwicklung wäre theoretisch ein Anstieg der Schlaganfälle um 28% zu erwarten gewesen. Der Vergleich der Komorbidität und der Begleittherapie zeigt, dass sich die Behandlung von vaskulären Erkrankungen in England zwischen 1981 und 2004 dramatisch verbessert hat. So betrug der Prozentsatz von Patienten mit behandelter Hypertonie im Jahr 1981 20%, im Jahr 2004 47%, für Thrombozytenfunktionshemmer 1981 3% und 2004 33%. Es ergaben sich auch signifikante niedrigere Werte im Vergleich der beiden Zeiträume für den Cholesterinspiegel, den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie dem Prozentsatz der Raucher (32,6% vs. 18,1%). Bezogen auf die Patienten, die vor dem hier erfassten Schlaganfall bereits andere vaskuläre Ereignisse hatten, betrug der Prozentsatz der Patienten, die antihypertensiv behandelt wurden, 33% in 1981 und 60% in 2004, die Zahl der Patienten, die einen Thrombozytenfunktionshemmer erhielten, betrug 5% vs. 55%, und die Patienten, die einen Cholesterinsenker erhielten, 0% vs. 35% (1).

## Kommentar

Die hier vorgelegte Studie ist eine der wenigen Studien, die in einem normalen klinischen Umfeld eindeutig belegt, dass Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention tatsächlich das Schlaganfallrisiko signifikant senken. Es erscheint somit sinnvoll, die Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien in den klinischen Alltag zu übertragen. Ent-

sprechende Zahlen aus Deutschland zeigen aber, dass hier noch ein erheblicher Handlungsbedarf besteht. Während in der englischen Studie immerhin die Hälfte aller Patienten mit Hypertonie eine antihypertensive Behandlung erhielt, ist dies in Deutschland nur bei 30% der Patienten der Fall. Die Zahl der Patienten, die eine ausreichende cholesterinsenkende Therapie erhalten und deren Diabetes optimal eingestellt ist, ist in Deutschland ebenfalls deutlich geringer als in England, was besonders bedenkenswert ist, da das englische Gesundheitssystem erheblich weniger Geld ausgibt als das deutsche.

## Literatur

1. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF et al.: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925–1933.

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

## FAZIT

Diese epidemiologische Studie zeigt eindeutig, dass durch eine optimale Behandlung von vaskulären Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen der erwartete Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit mit zunehmendem Alter der Bevölkerung reduziert werden kann.

# Frage eines Hausarztes zur Meningokokkenimpfung

Impfstoffhersteller bewerben in den letzten Monaten verstärkt Meningokokken-C-Impfstoff unter dem Motto „Jeder durch Impfung zu vermeidende Krankheits- und Todesfall ist einer zu viel“. Etwa 15 % der Erkrankten sterben, weitere 15 % erleiden schwere Folgeschäden. In Deutschland wurden im Jahr 2003 158 Erkrankungen gemeldet (Infektionsepidemiologisches Jahrbuch – RKI). Von den Erkrankten sind 80 % jünger als 20 Jahre. Ist es sinnvoll in dieser Altersgruppe alle zu impfen? Führt die Tatsache, dass die Krankenkassen nur in Baden-Württemberg freiwillig die Kosten übernehmen, nicht zu einer sozialen Selektion?

## Impfschutz vor C-Meningokokken

Der Fragesteller spricht ein sehr aktuelles Thema an. Infektionen mit Meningokokken (*Neisseria meningitidis*, N. m.) sind weltweit verbreitet, besonders im so genannten Meningokokkengürtel, der sich in Zentralafrika von Obervolta über Nigeria, vom Tschad bis nach Äthiopien erstreckt. Auch in Brasilien sind Infektionen häufig. Man schätzt die jährlich weltweit auftretenden N. m.-Meningitiden auf ca. 300.000. Invasive N. m.-Erkrankungen – Meningitis und Sepsis – treten seit etwa drei Jahrzehnten zunehmend auch in Ländern der nördlichen Hemisphäre auf. N. m. werden durch engen Kontakt (Ansprechen, Husten, Niesen, Küssen) übertragen und breiten sich in Wohn- und anderen Gemeinschaften rasch aus. Es gibt mindestens 13 verschiedene Serogruppen. Die Gruppen A und C sind häufig bei Epidemien anzutreffen. Infektionen außerhalb von Epidemiegebieten werden oft durch die Gruppe B bedingt. Seit dem Jahr 2000 gibt es erstmals wirksame Konjugat-Impfstoffe gegen C für Kinder in den ersten zwei Lebensjahren, der Altersgruppe, die am stärksten bedroht ist. Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat, da es bisher keine Impfstoffe gegen N. m. – B gibt, keine generelle Kinderimpfung empfohlen. Sie hat aber der aktuellen

Gefahr durch N. m. Rechnung getragen, indem sie die Impfindikationen auf die Altersgruppe der null- bis zweijährigen ausgedehnt und wesentlich erweitert hat. In den STIKO-Impfempfehlungen 2004 werden beispielsweise folgende Indikationsgruppen aufgezählt:

- Gesundheitlich Gefährdete
- Gefährdetes Laborpersonal
- Reisende in Risikoregionen, einschließlich Pilgerreisen nach Hadj
- Schüler/Studenten vor Langzeitaufenthalt in Risikoländern
- Personen mit Kontaktmöglichkeit bei Ausbrüchen oder regionalen Häufungen von Meningokokkenerkrankungen.

Und warum gibt es bisher noch keine generelle Kinderimpfung in Deutschland? In Deutschland gehören die am häufigsten beobachteten N. m. – nämlich ca. 70 % – der Serogruppe B an, gegen die bisher kein Impfstoff zur Verfügung steht. Es wird zwar im Nationalen Referenzzentrum in Würzburg mit großer Aufmerksamkeit die Zunahme der Meningokokken der Serogruppe C – auch in Deutschland – verfolgt. Sie hat bisher etwa 30 % der isolierten Erreger erreicht. In Großbritannien liegt der Anteil der N. m. C deutlich über 50 %. Hier wird seit 1999 erfolgreich geimpft: die Erkrankungen und Todesfälle durch N. m. sind um 70 % zurückgegangen. Inzwischen sind andere Länder dem englischen Beispiel gefolgt und haben allgemeine Impfprogramme gegen N. m. eingeführt. Zu ihnen zählen Irland, Spanien, Belgien, die Niederlande.

Wichtig erscheint der Hinweis, dass neben den von der STIKO empfohlenen Indikationen auf der Grundlage der Zulassung von Meningitis-Impfstoffen weitere „Impfindikationen“ möglich sind, die für den Einzelnen sinnvoll erscheinen. Es liegt in der Verantwortung des Arztes, seine Patienten auf diese Schutzmöglichkeiten hinzuweisen. Insofern hindert eine fehlende STIKO-Empfeh-

lung den Arzt nicht an einer begründeten Impfung.

Weiterhin können die zuständigen Gesundheitsbehörden zusätzlich eine Impfprävention empfehlen, sofern das gehäufte Auftreten oder der Ausbruch durch einen impfpräventablen Stamm – also nicht bei Serogruppe B – hervorgerufen wurde. Als Ausbruch wird das Auftreten von zwei oder mehr Erkrankungen der gleichen Serogruppe binnen vier Wochen in einer Gruppe (Kindereinrichtung etc.) und als gehäuftes Auftreten drei oder mehr Erkrankungen der gleichen Serogruppe binnen drei Monaten in einer Region definiert. Die Verträglichkeit moderner Impfstoffe ist im Allgemeinen gut, zumal sie vor jeder Neuzulassung eines Impfstoffs in Studien sorgfältig geprüft wird. Nur in wenigen Prozenten ist bei Impfungen mit lokalen Reaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz an der Injektionsstelle) und/oder mit vorübergehenden Temperaturerhöhungen mit Unpässlichkeit zu rechnen.

Die Literatur kann bei der AkdÄ unter [avp@akdae.de](mailto:avp@akdae.de) abgerufen werden.

*Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,  
Berlin  
[schneeburk@gmx.de](mailto:schneeburk@gmx.de)*

## FAZIT

In Deutschland werden bisher vorwiegend Infektionen mit Meningokokken (*Neisseria meningitidis* [N. m.]) der Gruppe B beobachtet. Gegen diese Serogruppe B liegt bisher kein Impfstoff vor. In anderen Ländern, z. B. England, kommt N. m. Gruppe C häufiger vor. Hier wurde 1999 die allgemeine Impfung gegen N. m. C eingeführt und hat bemerkenswerte Erfolge gebracht. In Deutschland bleibt es – unter sorgfältiger Beobachtung der Verbreitung von N. m. C – vorerst bei der Empfehlung von Indikationsimpfungen in erweiterter Form.

### Leserbrief

Wir erhielten von einer Allgemeinärztin aus Plettenberg folgendes Schreiben:

„Wie immer lese ich mit Genuss und Interesse die AVP. Sollen Kosten im ambulanten Bereich reduziert werden, muss dringend Zeit für die notwendige Denkleistung honoriert werden. Das Abwägen von Nutzen und Risiko einer medika-

mentösen Therapie in Diskussion mit dem Patienten unter Berücksichtigung der bekannten Vorerkrankungen braucht im Einzelfall 20 bis 30 Minuten! Dies ist eine hochqualifizierte Tätigkeit, die honorarpolitisch mit Füßen getreten wird. Ich erbringe sie aus Verantwortungsgefühl, kann dies jedoch nur, weil mein Mann die Familie ernährt. Ein

Arzt, der die Familie ernähren muss, kann dies aus wirtschaftlichen Gründen kaum leisten“.

Anmerkung der Redaktion: Aus jahrzehntelanger persönlicher Erfahrung können wir der Kollegin nur entscheiden zustimmen.

*avp@akdae.de*

**AkdÄ**

## In eigener Sache

### Ernst-von-Bergmann-Plakette für Professor Dr. med. Dietrich Höffler

Seit einem Viertel Jahrhundert ist er Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), seit 10 Jahren gehört er dem Vorstand an und ist stellvertretender Vorsitzender. Ohne Zweifel ist er einer der maßgeblichen Köpfe der Kommission, die ihre Geschicke aktiv und in unverwechselbarer Weise gestalten.

Für seine Verdienste um die ärztliche Fort- und Weiterbildung wurde nun Professor Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt, am 2. Dezember 2004 die Ernst-von-Bergmann-Plakette verliehen. Aus den Händen des Präsidenten der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages, Professor Dr. med. Jörg-Dietrich Hoppe, erhielt er anlässlich des traditionellen Empfanges der Mitglieder der AkdÄ am Vorabend der diesjährigen Mitgliederversammlung in Berlin diese hohe Auszeichnung.

Hoppe würdigte die Verdienste Höfflers und hob sein ungebremstes Engagement für die Belange der Arzneimittelkommission hervor. Unter anderem leitete Höffler in diesem Jahr zum dreißig-

sten Mal die Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. In diesem Zusammenhang hat er eine Vielzahl von Risikobekanntgaben der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt maßgeblich mitgestaltet. Seit vielen Jahren ist Dietrich Höffler auch Chefredakteur des AkdÄ-eigenen arzneimittelkritischen Bulletins „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP), eine Arbeit, die ihm besonders am Herzen liegt. Mit großem Enthusiasmus sorgt er dafür, ein breites Spektrum an arzneitherapeutischen und sicherheitsrelevanten Themen anzubieten und entsprechende Manuskripte zu akquirieren, zu redigieren und auch selbst zu schreiben. Immer mit dem Blick auf die Ärztinnen und Ärzten bei ihrer praktischen Tätigkeit bekräftigt er den Anspruch derjenigen, die tagtäglich über die Verordnung von Arzneimitteln entscheiden, auf objektive und aktuelle Informationen.

Dietrich Höffler wurde 1934 im ostpreußischen Tilsit geboren. Nach dem Abitur am Ratsgymnasium in Bielefeld studierte er an den Universitäten Marburg, Hamburg, Innsbruck und Göttin-

gen Medizin. Nach dem Staatsexamen und seiner Promotion folgten Tätigkeiten als Assistenzarzt in Göttingen und Berlin, u. a. auch bei Professor Scheler, dem früheren langjährigen Vorsitzenden der AkdÄ. Nach seiner Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin und Spezialisierung auf dem Gebiet der Nephrologie habilitierte sich Höffler 1970 mit dem Thema „Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz“. Anschließend baute er als Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Mainz eine Nephrologische Abteilung auf, bevor er 1973 als Chefarzt nach Darmstadt wechselte. Bis zum Jahr 2000 war er Direktor der Medizinischen Klinik III des Klinikums Darmstadt, Schwerpunkte Nieren- und Hochdruckerkrankungen. Höffler ist u. a. Mitglied der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie und tätig für die Gutachter- und Schlichtungsstelle der Landesärztekammer Hessen.

Vorstand und Geschäftsstelle der AkdÄ und besonders die AVP-Redaktion gratulieren Herrn Professor Höffler sehr herz-

lich zu dieser besonderen Auszeichnung und schließen sich dem Dank für die herausragenden Leistungen an, verbunden mit dem Wunsch, dass sein vielseitiges und ehrenamtliches Engagement

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft noch lange erhalten bleibt. Insbesondere auch für seine Arbeit an AVP wünschen wir ihm weiterhin viel Freude, Kraft und Erfolg, gerade

auch hinsichtlich seines unermüdlichen Bestrebens, für eine noch größere Verbreitung „seines“ Heftes in der Ärzteschaft zu sorgen.

JDT



*Professor Dr. med. Dietrich Höfler (links) bei der Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette durch den Präsidenten der Bundesärztekammer, Professor Dr. med. Jörg-Dietrich Hoppe.*