



Impressum

Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);
Prof. Dr. med. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
Dr. med. M. Schutte; R. Bartscherer;
E. Besche, PTA

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Geschäftsführer: Prof. Dr. med. H. Berthold
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04-528
Telefax: 02 21 / 40 04-539
e-mail: akdae@t-online.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11/905 35 86, Telefax: 02 11/905 36 36
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2003

Editorial

Was heißt „Unabhängigkeit“ für Mitglieder der AkdÄ? Seite 2

Therapie aktuell

Helicobacter-pylori-Eradikation in der Ulkus-Therapie: Tun wir genug? Seite 3
Sartane für alle Hypertoniker? Seite 5
Sanierung von Staphylococcus-aureus-Keimträgern Seite 7
Botulinumtoxin A in der Dermatologie Seite 8
Gibt es das beste Triptan? Vergleich der Triptane in der Akuttherapie der Migräne Seite 9
Antithrombotische Langzeittherapie nach akutem Koronarsyndrom – ASS, orale Antikoagulanzen oder beides in Kombination, oder? Seite 11
Statine und Vitamine zur Prophylaxe des Reinfarktes – Ergebnisse der Heart Protection Study Seite 12
Entamoeba histolytica im Stuhl asymptomatischer Patienten Seite 13
Nutzen inhalativer Glukokortikoide bei COPD Seite 14
Botulinumtoxin zur Behandlung von Spastik nach Schlaganfall Seite 15
Angiotensin II-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch nicht etabliert Seite 16
Neues zur Therapie der Neurodermitis Seite 17
Estradiolspiegel und Brustkrebsrisiko – zu beachten unter Behandlung mit Raloxifen? Seite 18

Zitate

Magnesiumsulfat halbiert das Risiko einer Eklampsie Seite 19
Wirkung inhalativer Glukokortikoide auf die Knochendichte bei Frauen vor der Menopause Seite 19

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Digitalis – ein Beispiel für Irrtümer in der Medizin Seite 20
Oseltamivir (Tamiflu®) zur Therapie und Prophylaxe der „Grippe“ Seite 23
Neue Arzneimittel 2002 Seite 25
Bimatoprost (Lumigan®) – ein neues Antiglaukomatoseum Seite 25
Amifostin: Nutzen, Risiko, Kosten Seite 26
Ertapenem (Invanz®) Seite 28
Risperidon zur Rezidivprophylaxe der Schizophrenie Seite 29
Lornoxicam (Telos®) Seite 29
Tiotropiumbromid (Spiriva®) Seite 30
Ziprasidon (Zeldox®) – ein neues atypisches Antipsychotikum Seite 31
Fondaparinux (Arixtra®) – ein neues subkutanen Antithrombotikum Seite 32

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hyperkaliämie durch ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker – auch bei Dialysepatienten Seite 33
Tödliche allergische Vaskulitis nach Celecoxib Seite 33
Noch einmal: Hydroxyethylstärke kann Nierenfunktion verschlechtern Seite 34
Prolongierte Erektion bei Kombination von Sildenafil (Viagra®) und Dihydrocodein Seite 34

Aus der Praxis – Für die Praxis

Hautdesinfektionsmittel Seite 35
Yersinia-Polyarthritiden – Wann behandeln? Seite 36

... was uns sonst noch auffiel

Waisenkinder unter den Arzneimitteln – oder Medikament sucht Hersteller! Seite 36
Warum muss alter Wein in neuen Schläuchen so teuer sein? Seite 37

In eigener Sache

„Geburtstagsimpressionen“: AkdÄ feierte 50-jähriges Jubiläum Seite 38

Was heißt „Unabhängigkeit“ für Mitglieder der AkdÄ?

„Wenn man einen Ausspruch von Bacon etwas ändert, könnte man sagen, dass man, um heute durch die Welt zu kommen, nicht zu wenig vom Mimen und nicht zu viel vom Ehrenmann besitzen darf.“

Eintrag zum 14. 12. 1943 im Kriegstagebuch „Strahlungen“ von Ernst Jünger

Die AkdÄ weist bei vielen Gelegenheiten, so auch anlässlich der Feierlichkeiten zu ihrem 50-jährigen Bestehen, auf die Unabhängigkeit ihrer Mitglieder sowie ihrer Bekanntgaben, Stellungnahmen und ihrer Leitlinien hin. Oft wird gefragt: „Unabhängigkeit wovon?“ und: „Gibt es überhaupt so etwas wie absolute Unabhängigkeit?“

Es wird gelegentlich in Zweifel gestellt, ob heutzutage angesichts der intimen Verflechtung verschiedenster Interessen so etwas wie „Unabhängigkeit“ überhaupt existiert, ja noch sinnvoll definiert werden kann. Ist nicht auch die AkdÄ Einflüssen von Kassen oder KVen ausgesetzt, ist sie nicht durch ihr Statut an Vorgaben der Bundesärztekammer gebunden?

Natürlich gibt es staatliche oder von der KBV entwickelte Projekte, an denen wir uns beteiligen. Natürlich gibt es Kooperation mit einigen Kassen, z.B. bei der Erstellung von Patientenbroschüren. Aber wir tun dies als ein wissenschaftlicher Ausschuss, und unsere Aussagen werden nicht, wie etwa diejenigen des Wissenschaftlichen Beirats, vom Vorstand der Bundesärztekammer „abgesegnet“. Die Rechtsabteilung der BÄK beurteilt die juristische Abgeschlossenheit unserer Risikobekanntgaben. Die Glaubwürdigkeit der AkdÄ hängt vor allem daran, dass keine versteckten oder offenen Bindungen der Mitglieder oder des Vorstands an Interessen der Industrie bestehen. Das Risiko solcher Bindungen ist immer gegeben, weil die Ärzteschaft bei

ihrer praktischen Tätigkeit stets in direktem oder indirektem Kontakt mit der Industrie steht. Die Art dieses Kontaktes ist vielfältig und geschieht auf vielen Ebenen. Sie reicht von der Erhebung von Daten für die Industrie im Rahmen klinischer Studien, von Anwendungsbeobachtungen oder Nebenwirkungsmeldungen über die sachliche Beratung zu einzelnen Präparaten durch Industrievertreter bis hin zu subtilen oder auch sehr massiven Formen der Abhängigkeit, der gezielten Meinungsbildung im Sinne der Industrie und sehr selten wohl auch zur echten Korruption. Gerade am aktuellen Beispiel der Hormonersatztherapie lassen sich viele dieser Wechselwirkungsebenen bis hin zu gezielten Desinformationsstrategien illustrieren.

Solche Wechselwirkungen, die in verschiedenen Bereichen, z. B. in der Klinik, in der Forschung, in der ärztlichen Fortbildung oder auch auf der behördlichen Ebene, stattfinden, können unseren Patienten direkt oder indirekt schaden und mindern das Vertrauen, das die Bevölkerung unserem Berufsstand immer noch entgegenbringt. Deshalb ist es für jeden von uns wichtig, im Gesundheitswesen die primär gesundheitsorientierten von den eher umsatzorientierten gesellschaftlichen Kräften klar zu unterscheiden. Das häufig von Industrievertretern gehörte Argument „Wir sitzen alle in einem Boot“ sollten wir sehr kritisch hinterfragen. Wir sitzen bei rechtem Verständnis unserer gesellschaftlichen Rollen und unserer Primärmotivationen eher in verschiedenen Booten.

Zwei Bereiche, in denen in besonderem Maße intransparente Einflussnahme stattfinden kann, sind die Forschung und die ärztliche Fortbildung. Zwischen beiden Bereichen gibt es über den gemeinsamen Nenner „pharmazeutische Industrie“ Querverbindungen.

Forschung wird in Form präklinischer wie klinischer Studien und als Anwendungsbeobachtungen in der Praxis von der Industrie unterstützt bzw. organisiert. Fast immer geschieht die Unterstützung durch einzelne Hersteller, die – und dies ist der umsatzorientierte Hintergrund – solche Studien primär zur behördlichen Anwendung und Vermarktung ihrer Produkte benötigen.

Im Ausland sind zur Sponsoring von klinischen Studien interessante Vorschläge gemacht worden, die auch wir diskutieren sollten: Kliniken sind prinzipiell bereit, für die Industrie Auftragsstudien durchzuführen, sofern sie völlig frei in der Publikation der Ergebnisse sind. Aber für jedes dadurch zur Registrierung gebrachte Präparat muss die Industrie einen bestimmten Betrag in einen staatlichen Forschungsfonds zahlen, aus dem dann die großen vergleichenden, unabhängigen Studien gefördert werden, die wir für die Formulierung valider therapeutischer Algorithmen tatsächlich benötigen – primär nicht zur Absatzförderung einer einzelnen Substanz, sondern für eine rationellere, optimierte Therapie.

Wenn ein großer Teil der wissenschaftlichen Assistentenstellen einer Klinik über klinische Studien finanziert wird, wäre es gewiss naiv anzunehmen, dass sich dadurch nicht auch emotionale Bindungen an einzelne Hersteller ergeben können, auch wenn sie den Betroffenen oft vielleicht gar nicht bewusst sind. Sie können aber in die Interpretation von Forschungsergebnissen bei der Publikation oder bei gutachterlichen Tätigkeiten eingehen. Noch ernsthafter dürfte die Gefahr der Bindung an Herstellerinteressen sein, wenn Ärzte als Meinungsbildner in ständigen oder auch Ad-hoc-Advisory-Boards der Industrie mitarbeiten. Dass es hier zu Einflüssen kommen kann, haben verschiedene Studien gezeigt, von denen diejenige über die eher

positive oder negative Beurteilung von Calciumantagonisten in Relation zur jeweiligen Einbindung der entsprechenden Autoren in entsprechende Industrie-Studien wohl am bekanntesten geworden ist. Autoren, die die Anwendung von Calciumantagonisten z.B. in der Hochdrucktherapie unterstützen, hatten zu 96% finanzielle Verbindungen zu Herstellern von Calciumantagonisten, im Vergleich zu 60% bei Autoren mit neutraler Einstellung und 37% bei Autoren mit kritischer Einstellung.

Was kann dagegen getan werden? Zum einen setzt sich allmählich die Gewohnheit durch, dass in Publikationen oder bei wissenschaftlichen Vorträgen, zumindest in den USA, die potenziellen „conflicts of interest“ genannt werden. Freilich, wie so manche Formalisierung wird auch diese längst mit einem gewissen Zynismus zumindest in den USA gehandhabt: Je mehr Verbindungen mit verschiedenen Firmen ein Redner oder Autor nennt, desto einflussreicher gilt er. Dennoch muss konstatiert werden, dass dieser für die Ärzteschaft ungemütliche Gegenstand in den USA auch in den dortigen ärztlichen Fachzeitschriften mit großer Offenheit und selbstkritisch diskutiert wurde, während hier bei uns vergleichsweise sehr viel weniger und in eher selbst-defensiver Weise darüber publiziert worden ist. Wir sollten auch in

unserem Lande darauf dringen, dass – so wie die Mitglieder der AkdÄ es für sich beschlossen haben – von Mitgliedern wichtiger gutachterlicher Gremien der Ärzteschaft, z.B. auch in den wissenschaftlichen Fachgesellschaften, eine detaillierte positive Erklärung zu möglichen Industriebindungen abgegeben wird.

Eine besonders unerfreuliche Kollaboration von einzelnen Vertretern unseres Berufsstandes und der Industrie sei noch erwähnt: Das sind jene „wissenschaftlichen“ Artikel, die sich mit dem Namen bekannter Kollegen zieren, die de facto aber von Ghostwritern in der Industrie bzw. in von diesen finanzierten Agenturen geschrieben oder bearbeitet werden. Wahrscheinlich ist den wenigsten bekannt, in welchem Umfang durch Agenturen einer Vielzahl von ärztlichen Publikationsorganen präzises vorselektiertes Material geliefert wird, das sie dann als Produkt ihrer redaktionellen Verantwortung der ärztlichen Leserschaft anbieten. Von hier existiert eine direkte Verbindung zum Einfluss der Industrie in der ärztlichen Weiter- und Fortbildung. Die Meinungssteuerung findet auf verschiedenen Ebenen statt, durch Einflussnahme auf die Referentenauswahl, durch die Versorgung der Referenten mit aufbereitetem Präsentationsmaterial und vielem mehr.

Im zeitlichen Kontext mit Kongressen oder auch unabhängig davon werden gerne so genannte „Konsensuskonferenzen“ zu kontroversen Themen veranstaltet, die mit der Publikation eines Konsensusdokumentes enden, auf dem sich häufig die Namen vieler im Fachgebiet bekannter Experten finden, die auf Einladung einer Firma an einem angenehmen Ort auf dieser Welt das Dokument erarbeitet haben (ggf. mit einer gesponserten Agentur). Wir dürfen uns zumindest erlauben, an der Neutralität derartiger Publikationen zu zweifeln.

Vorstehend genannt waren nur einige wenige Beispiele des Versuches industrieller Beeinflussung unserer medikamentösen Verordnungsweise. Es ist nützlich, sich im Einzelnen mit den entsprechenden Tricks der Industrie zu befassen und sie zu erkennen, denn umso eher entsteht Immunität gegenüber dem infektiösen Dauerregen der industriellen Werbeargumente. Und sicherlich entsteht dadurch auch ein verstärktes Bedürfnis für kompetente, unabhängige, vergleichende und wertende Arzneimittelinformation, wie sie z.B. die AkdÄ der deutschen Ärzteschaft anbietet.

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

Therapie aktuell

Helicobacter-pylori-Eradikation in der Ulkus-Therapie: Tun wir genug?

An der Notwendigkeit, beim Nachweis von *Helicobacter pylori* (Hp) ein *Ulcus ventriculi* aut *duodeni* mit einer Eradikationstherapie anzugehen, zweifelt heute niemand mehr. Die dringlichen, ratsamen und unsicheren Indikationen wurden bereits in AVP 3/2000, S. 3, im Einzelnen auf-

gezählt. Es widerspricht sowohl einer rationalen als auch einer wirtschaftlichen Verordnungsweise, peptische Ulzera allein mit Protonenpumpeninhibitoren zu behandeln, ohne die Patienten vorher auf Hp untersucht zu haben. Aber genau das scheint noch sehr häufig der Fall zu sein.

Dies geht aus einer erst kürzlich veröffentlichten Studie (1) hervor, in der Patientenkarten von 364 Allgemeinmedizinern und Internisten ausgewertet wurden. Eine Eradikationsbehandlung erfolgte demnach bei Internisten in weniger als 30% und bei Allgemeinme-

diziner in ca. 10 % der indizierten Fälle. Außerdem werden der Studie zufolge noch viel zu häufig unzureichende und nicht zugelassene Schemata zur Eradikation von Hp eingesetzt. Dadurch werden nicht nur Therapieversager produziert, die eine erneute Therapie notwendig machen und damit weitere Kosten verursachen, sondern u. U. auch Antibiotikaresistenzen erzeugt, die den Erfolg der Zweitbehandlung gefährden können. Weiter lassen sich durch eine sachgemäße Therapie die immer wiederkehrenden Kosten für eine rein symptomorientierte säurehemmende Behandlung sowie weitere Folgekosten wie Arbeitsausfall vermeiden. Die nur einmalig anfallende Eradikation mit drei verschiedenen Arzneimitteln ist zwar akut teurer, langfristig aber weitaus kostengünstiger. Schließlich sei auch an die Ergebnisse japanischer Autoren erinnert, die erneut den Zusammenhang von Hp-Infektionen mit Magenkrebs zeigen (2).

Die wirksamste und bekannteste Eradikationstherapie ist die sog. modifizierte Tripeltherapie auf der Basis eines Protonenpumpeninhibitors, kombiniert mit zwei Antibiotika. Wenn Eradikationstherapien überhaupt erfolgen, werden diese heute zu 90 % mit den Antibiotika Clarithromycin plus Amoxicillin oder Metronidazol durchgeführt. Zieht man die derzeit in Deutschland vorherrschende Metronidazol-Resistenz von durchschnittlich 30–35 % in Betracht (3, 4), so ist die Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor + Amoxicillin + Clarithromycin, die sog. „französische Tripeltherapie“, die Behandlung mit den besten Erfolgsaussichten und damit als die Therapie der ersten Wahl zu betrachten (Arzneiverordnungs-Report 2000). Das entspricht auch unserer Forderung aus dem Jahr 1999, der Auswahl des Hp-Eradikationsschemas das Kriterium „höchste Eradikationsrate“ zugrunde zu legen (5).

Neben der Berücksichtigung der Resistenzlage ist die Einhaltung des Therapieplans durch den Patienten (Compliance) für den dauerhaften Erfolg unabdingbar. Werden nur wenige Tabletten vergessen, können sich die Eradikationsraten drastisch verringern. Wichtigste Vorausset-

zung der Compliance ist eine gute Aufklärung des Patienten. Er muss von der Richtigkeit und Notwendigkeit der Therapie überzeugt werden, was den Arzt viel Zeit kosten kann. Nicht weniger wichtig ist aber ein einfaches, übersichtliches Therapieschema mit wenigen Tabletten. Schon 1997 wurde eine Kombinationspackung als eine die Compliance fördernde Maßnahme gefordert (6). Eine solche Packung steht seit November 2000 zur Verfügung (ZacPac®). Sie erleichtert dem Arzt die Verordnung und dem Patienten die Einnahme, ist aber um ca. 7 € teurer als die Verordnung der Einzelbestandteile. Beim Einsatz eines Omeprazol-Generikums an Stelle des Pantoprazols beträgt der Preisunterschied sogar mehr als 40 € im Vergleich zu der Kombinationspackung ZacPac®.

Nach der Eradikationstherapie sollte deren Erfolg geprüft werden. Dies kann für den Patienten schmerzlos, wenig belästigend und leicht wiederholbar durch den Hp-Stuhltest 4–6 Wochen nach Therapieende erfolgen. Nur wenn ein Ulcus ventriculi vorlag, muss ein zweites Mal gespiegelt werden, denn es besteht das Risiko, dass doch ein Karzinom vorgelegen haben könnte.

Literatur

1. Schröder-Bernhardi D et al.: Treatment behavior of doctors regarding Helicobacter pylori infections. Intern J Clin Pharmacol Therap 2000; 40: 130–133.
2. Uemura N et al.: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001; 345: 784–789.
3. Sjöstedt S et al.: Prolonged and profound acid inhibition is crucial in Helicobacter pylori treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 39–43.
4. Wolle K et al.: Prevalence of Helicobacter pylori resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 519–521.
5. Unterschiedliche Helicobacter-pylori-Eradikationsstrategien beim Ulcus duodeni – eine Kosten-Nutzen-Ana-

lyse. Arzneiverordnung in der Praxis 1/1999: 14.

6. Helicobacter-pylori-Infektion. Diagnostik, primäre und erneute Therapie. Der Arzneimittelbrief 1997; 33: 17–19.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. K. H. Holtermüller, Frankfurt.

FAZIT

Auch 20 Jahre nach der Entdeckung des Helicobacter pylori wird nur eine Minderzahl der Patienten, die an einer Infektion mit diesem Erreger leiden, sachgemäß antibiotisch sowie mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt. Im Interesse der Betroffenen und auch der Versichertengemeinschaft, die die dadurch erhöhten Kosten (Rezidivbehandlungen, Arbeitsausfall) tragen muss, ist auf eine sachgemäße Behandlung zu dringen. Die Verwendung einer Kombinationspackung (ZacPac®) erleichtert dem Arzt die Verordnung und dem Patienten die Einnahme, ist aber leider teurer als die Gabe der Einzelsubstanzen.

Sartane für alle Hypertoniker?

Im Lancet erschien im März 2002 eine Studie (3; 4) von erheblicher Bedeutung für die Therapie der arteriellen Hypertonie. Die hierin erstmals belegte Überlegenheit eines neueren und keinesfalls kostengünstigen Antihypertensivums, eines so genannten Sartans, im Vergleich zur Standardtherapie mit einem Betarezeptorenblocker bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie stellt einerseits einen nicht zu leugnenden Fortschritt in der Hochdrucktherapie dar, könnte andererseits aber auch in Abhängigkeit von der Preispolitik der Hersteller bis zum Ablauf des Patentschutzes für Sartane zu einer erheblichen finanziellen Belastung unseres Gesundheitssystems führen.

9.193 Teilnehmer der LIFE-Studie (Losartan Intervention For Endpoint reduction) im Alter von 55–80 (im Mittel 66,9) Jahren mit einem Blutdruck von 160–200 mmHg systolisch sowie 55–115 mmHg diastolisch und elektrokardiographisch nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie erhielten eine antihypertensive Behandlung, die entweder auf dem Angiotensinrezeptorenblocker Losartan oder dem Betarezeptorenblocker Atenolol aufbaute. Begonnen wurde mit 50 mg der jeweiligen Substanz, am Ende der Studie erhielt fast die Hälfte der Patienten 100 mg Losartan bzw. Atenolol. Zugelassen waren weitere Antihypertensiva, in erster Linie Hydrochlorothiazid. Etwa jeder vierte Patient erhielt Antihypertensiva, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen waren. In beiden Behandlungsarmen wurde der Blutdruck etwa gleich stark gesenkt und zwar auf 144,1/81,3 mmHg in der Losartan-, auf 145,4/80,9 mmHg in der Atenolol-Gruppe. Der mittlere arterielle Druck war mit 102,2 bzw. 102,4 mmHg ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Die Rate kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfällen und Myokardinfarkten betrug in der Losartan-Gruppe 2,38/100 Patientenjahre, in der Atenolol-Gruppe 2,79/100 Patientenjahre und war damit unter Losartan um 15 % niedriger als

unter Atenolol. Eine Adjustierung des Unterschiedes auf das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu Beginn der Behandlung verminderte die Differenz auf 13 %. In jedem Fall war der Unterschied jedoch signifikant. Während die kardiovaskuläre Mortalität in der Atenolol-Gruppe etwas höher, die Rate von Myokardinfarkten dagegen etwas niedriger lagen, waren vor allem um 25 % seltener auftretende Schlaganfälle unter Losartan für die Überlegenheit gegenüber Atenolol verantwortlich. Bedeutend ist ferner, dass unter Losartan bei 0,44/100 Patientenjahre seltener die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus beobachtet wurde.

Wie bereits bei der Studienplanung vorgesehen, wurde die Untergruppe der Diabetiker (insgesamt 1.195 der 9.193 Patienten) getrennt analysiert. Vorwiegend durch eine um 37 % reduzierte kardiovaskuläre Mortalität in der Losartan-Gruppe lag hier die Rate primärer Endpunkte sogar um 24 % niedriger als in der Atenolol-Gruppe. Der absolute Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität betrug 0,82/100 Patientenjahre, in der Gesamtmortalität immerhin 1,47/100 Patientenjahre.

Das die Publikation begleitende Editorial (2) stellt den eindrucksvollen Beleg für die Wirksamkeit einer effizienten Blockade des Renin-Angiotensin-Systems heraus und nimmt ähnliche Effekte auch für Hypertoniker ohne linksventrikuläre Hypertrophie an. Unterschiede zwischen den Sartanen werden für unwahrscheinlich gehalten. Die Metaanalyse bisher publizierter Studien ergibt keinen Anhalt für eine Überlegenheit der ACE-Hemmer im Vergleich zu Betablockern. Bei der Untergruppe der Diabetiker wurden jedoch mit ACE-Hemmern Vorzüge gegenüber einer Standardtherapie mit Betablockern und Saluretika gefunden.

Sollten nach dem Ergebnis dieser Studie in Zukunft Sartane als gleichwertige oder sogar überlegene Alternative zu den

unumstrittenen, für die Initialtherapie des Hochdrucks empfohlenen Medikamentengruppen Betablocker, Saluretika und ACE-Hemmer betrachtet werden?

Hiergegen sollen vier Einwände erörtert werden:

1. Bei dem Durchschnittsalter der Patienten der LIFE-Studie von fast 70 Jahren bilden Betarezeptorenblocker keinen adäquaten Vergleichspartner zu Sartanen.
2. Die Häufigkeit der Schlaganfälle im Verhältnis zu kardialen und koronaren Komplikationen ist in der Studie höher als aufgrund epidemiologischer Daten in westlichen Industrienationen zu erwarten.
3. Die Studie ist nicht repräsentativ für alle Patienten mit ähnlicher Blutdruckhöhe wegen des relativ hohen Durchschnittsalters der Patienten und der Vorbedingung einer linksventrikulären Hypertrophie.
4. Die finanziellen Konsequenzen einer weiten Verbreitung der Sartane sind zurzeit nicht tragbar.

Zu 1.:

In einer Metaanalyse, die über 16.000 Studienpatienten im Alter über 60 Jahre einschloss (6), wurde gezeigt, dass in der Tat eine auf Betablockern basierende Therapie bei den meisten kardiovaskulären Komplikationen einer auf Diuretika basierenden unterlegen ist. Während Betablocker zerebrovaskuläre Komplikationen um etwa 25 % senkten, lag die Abnahme unter Diuretika bei etwa 39 %. Hieraus lässt sich ein Unterschied von 19 % berechnen, der dem von 25 % zwischen Losartan und Atenolol in der LIFE-Studie nahe kommt. Vielleicht hätte sich bei der Wahl einer anderen Vergleichssubstanz für Losartan, z.B. eines Diuretikums oder eines Calciumantagonisten, zumindest in Bezug auf den dominierenden Endpunkt Schlaganfall kein signifikanter Unterschied ergeben, möglicherweise jedoch eine Überlegenheit der Sartane bei den kardialen Komplikationen.

Zu 2.:

In der Diskussion um den Stellenwert der Calciumantagonisten wurde wiederholt herausgestellt, dass in den westlichen Industrienationen koronare Hochdruckfolgen deutlich häufiger sind als zerebrovaskuläre. Es wird ein Verhältnis von etwa 3 zu 1 angenommen (4). In der LIFE-Studie ergibt sich dagegen ein Verhältnis von 4 zu 3, wenn man die möglichen Manifestationen einer koronaren Herzkrankheit, nämlich Myokardinfarkte, Angina pectoris und Wiederbelebung nach Herzstillstand, mit der Rate der Schlaganfälle vergleicht. Aber auch in anderen neueren Hochdruckstudien wird beobachtet, dass die Rate der Schlaganfälle die Rate der Herzinfarkte nicht mehr stark unterschreitet. Dies kann einerseits Folge der Patientenselektion sein. So ist für das Kollektiv der LIFE-Studie bereits bei Studienbeginn in 16% der Fälle eine koronare Herzkrankheit und nur bei 8% eine zerebrovaskuläre Erkrankung dokumentiert. Andererseits beeinflussen in modernen Studien nicht ausschließbare Interventionen bei koronarer Herzkrankheit, wie Senkung der Blutfette und Revaskularisation, die Rate von Myokardinfarkten.

Zu 3.:

Eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG erhöht unabhängig vom mittleren 24-h-Blutdruck, Alter, Geschlecht und Diabetes das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse um ca. 80% (7). Die Sensitivität des EKG (etwa 50%) für eine mit morphologischen Methoden nachweisbare linksventrikuläre Hypertrophie ist deutlich geringer als die Spezifität (etwa 95%). Wir haben es also in der LIFE-Studie mit einer Hochrisikogruppe zu tun; hierfür spricht auch die Gesamtzahl der Komplikationen trotz wirkungsvoller Blutdrucksenkung.

Zu 4.:

Die NNT (number needed to treat) für die Vermeidung eines Schlaganfalles in der LIFE-Studie beträgt 270 Patienten über 1 Jahr. Legt man nach dem Arzneiverordnungs-Report 2002 (1) als Preisdifferenz 1,04 € für die aus der Studie errechenbaren mittleren Tagesdosen von 63,5 mg Losartan und von 58 mg eines Atenolol-Präparates zugrunde, ergeben

sich für einen durch Losartan zusätzlich vermiedenen Schlaganfall Mehrkosten von ca. 102.000 €, für die Vermeidung eines kombinierten Endpunktes (s. o., NNT 244) von ca. 93.000 €. Bei Nichtdiabetikern sind die Kosten höher, bei Diabetikern (NNT 69; Preisdifferenz 1,01 €) betragen sie ca. 25.000 €. Gehen wir nach epidemiologischen Schätzungen einmal davon aus, dass etwa 1,6 Millionen aller zurzeit behandelten Hypertoniker auch eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG aufweisen und diese von einem Atenolol-Präparat auf ein Sartan-Monopräparat jeweils mittlerer Preisklasse umgesetzt würden und sollen außerdem die zurzeit verordneten Sartane ausschließlich bei diesen Patienten eingesetzt werden, ergäben sich in Deutschland pro Jahr Mehrkosten für die antihypertensive Therapie von ca. 225 Millionen €.

Literatur

1. Anlauf M: ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten, in Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2002. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, S. 67–88.
2. Brunner HR, Gavras H: Angiotensin blockade for hypertension: a promise fulfilled. *Lancet* 2002; 359: 990–992.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
4. Jackson PR, Ramsay LE: The United States JNC VI and British Hypertension Society Guideline; The International WHO/ISH Guideline. First-line treatment for hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 179–182.
5. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.

6. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–1907.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G: Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039–2044.

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf

Medizinische Klinik II

Zentralkrankenhaus Reinkenheide

Postbrookstr. 103, 27574 Bremerhaven

FAZIT

Sartane sind grundsätzlich eine Alternative in der antihypertensiven Therapie von älteren Hochrisikopatienten. Einer Betablockertherapie haben sie sich jetzt in einer bedeutenden Studie als überlegen gezeigt. Daraus ist jedoch nicht auf eine generelle Überlegenheit, z. B. gegenüber Diuretika, Calciumantagonisten und ACE-Hemmern, zu schließen. Auch sind in der Regel substanzabhängige Unterschiede in der Wirksamkeit auf kardiovaskuläre Hochdruckkomplikationen deutlich geringer als die blutdruckabhängigen Effekte. Wegen der erheblichen Mehrkosten im Vergleich zur Standardtherapie sollte die Verordnung von Sartanen zurückhaltend erfolgen und weitgehend beschränkt bleiben auf ältere Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie sowie Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie im EKG. Hinzu kommen Patienten mit notwendiger Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems, aber Unverträglichkeit von ACE-Hemmern. Vorzuziehen sind Diabetiker, ggf. auch Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (s. JAMA 2002; 288: 1491–1498; Kommentar folgt). Auszuwählen ist das jeweils preisgünstigste Sartan.

Sanierung von Staphylococcus-aureus-Keimträgern

Definition

Keimträger sind Personen, die ohne vorausgegangene Erkrankung oder vor Auftreten von Symptomen bzw. nach Genesung Erreger ausscheiden. S.-aureus-Keimträger bei Patienten und Personal sind die bedeutsamste Infektionsquelle für S.-aureus-Infektionen.

Dies und alles folgend über S. aureus Gesagte gilt sinngemäß sowohl für gut antibiotikaempfindliche als auch für multi-resistente Stämme (MRSA). Die Problematik einer Sanierung von MRSA-Keimträgern bei ambulanten Patienten, besonders aber Altenheimbewohnern (1, 2), stellt sich wegen der offiziellen Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts „zur Prävention und Kontrolle von MRSA“ (3) immer öfter auch für den niedergelassenen Arzt.

S. aureus als häufigster Eitererreger wächst ebenso wie die physiologischen koagulasen negativen Hautstaphylokokken gut im Haarfollikel-Talgdrüsenapparat aller entsprechend ausgestatteten Körperregionen. Hauptvermehrungsort sind jedoch die beiden 1 bis 2 cm tiefen Nasenvorhöfe mit den Vibrissae und deren Talgdrüsen. Während einerseits hinter dem Limen nasi die Schleimhaut beginnt mit vielfältigen natürlichen Abwehrmechanismen (IgA etc.) und andererseits das Waschregime eines hygienebewussten Menschen die S.-aureus-

Flora auf der übrigen Epidermis des menschlichen Körpers immer wieder reduziert, stellen die Nasenvorhöfe optimale mikroökologische Nischen dar: Talgdrüsenreiche Epidermis voller Nährstoffe, geschützt, warm, feucht, gut belüftet und „strategisch“ äußerst günstig für die Weiterverbreitung. Von hier kann S. aureus über den ganzen Körper und in die Umgebung abgegeben werden. Er hält sich besonders häufig gleichzeitig in Rachenraum, Perineum, Mamillen und an der Stirn-Haar-Grenze auf.

Klassifizierung

Es gibt verschiedene Vorschläge für die Keimträgerklassifizierung. Am besten praktikabel ist die Einteilung nach Leedom: Persistierende oder Dauerkeimträger (fünf bis sechs von sechs in wöchentlichem Abstand genommene Nasenabstriche positiv; meist persistierend identischer S.-aureus-Typ); transiente oder intermittierende Keimträger (zwei bis vier von sechs in wöchentlichem Abstand genommene Nasenabstriche positiv; meist wechselnde S.-aureus-Typen) und Nichtkeimträger (null bis ein Nasenabstrich positiv). Je nach Jahreszeit, Region und untersuchter Population findet man unterschiedliche Keimträgerhäufigkeiten: In der kalten Jahreszeit gibt es mehr Keimträger, besonders intermittierende mit wechselnden Staphylokokken-Typen, häufig im Gefolge von Virusinfekten des Respirationstraktes.

Unter dem medizinischen Personal gibt es wegen der besonderen Exposition durch Patientenkontakt häufiger intermittierende Keimträger als in der Normalbevölkerung.

Häufigkeit

Nach verschiedenen Untersuchungen werden 20 bis über 50 % aller ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten innerhalb von 5 bis 10 Tagen Keimträger; ca. 90 % aller Patienten mit S.-aureus-Infektionen sind selbst Keimträger, gleichgültig ob es sich um nosokomiale oder um extern erworbene Infektionen handelt. Bei bestimmten Grundkrankheiten werden wesentlich häufiger Keimträger gefunden (Tabelle 1). So sind bis zu 76 % aller Typ-1-Diabetiker, bis zu 84 % aller Hämodialyse-Patienten und bis zu 61 % aller i.v.-Drogenabhängigen S.-aureus-Keimträger (4). Es gibt Hinweise darauf, dass genetische Wirtsfaktoren, kurzkettige Fettsäuren im Sebum, das HLA-DR3 und Bakteriozine der normalen residenten Schleimhautmikroflora für das Keimträgereum verantwortlich sind.

Sanierung von Keimträgern

Zur Eradikation von S. aureus aus der Nasenflora bei Keimträgern gibt es nach vielen frustrierten Sanierungsversuchen mit Antiseptika, topischen und systemischen Antibiotika seit Mitte der 90er Jahre einen

Tabelle 1: Staphylococcus-aureus-Keimträgeraten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (4)

Bevölkerungskollektiv	Anzahl der untersuchten Personen	Keimträgerate Mittelwert	Keimträgerate Variationsbreite
Allgemeinbevölkerung	13.873	37,2	19–55 %
Krankenhauspersonal	2.568	26,6	17–56 %
Patienten bei Aufnahme	21.842	35,7	10–85 %
Krankenhauspatienten	3.879	29,8	14–52 %
Diabetiker Typ 1	454	56,4	24–76 %
Diabetiker Typ 2	434	29,0	11–35 %
Hämodialyse-Patienten	454	51,5	30–84 %
CAPD-Patienten	605	43,3	17–51 %
i.v.-Drogenabhängige	288	55,2	34–61 %
HIV-Positive	664	35,5	27–55 %

neuen Therapieansatz: Mupirocin (Turixin®, Bactroban®). In Deutschland liegt nur die Zulassung als Salbe zur Eliminierung von Staphylokokken aus der Nase vor.

Es handelt sich um ein Antibiotikum, das keinerlei Verwandtschaft und somit weder Kreuzresistenz noch Kreuzallergie mit anderen antimikrobiellen Substanzen aufweist. Resistenzen sind extrem selten (unter 1% aller S.-aureus-Stämme) und können bei höherer topischer Dosierung ohne Schwierigkeiten überwunden werden. In seltenen Fällen (unter 3%) wurden rasch reversible Unverträglichkeitsreaktionen wie leichtes Brennen, Jucken, Stechen, Prickeln, Niesen oder vermehrte Sekretion beschrieben. Unterstützend kann durch antiseptische Ganzkörperwaschungen mit Octenidin-, Chlorhexidin- oder PVP-Jod-haltigen Präparaten eine schnellere Sanierung versucht werden. Schwierig gestaltet sich jedoch immer wieder die Sanierung bei Rachenkeimträgern, Bronchitikern und Patienten mit Wundinfektionen.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Staphylokokkenträger, wurden sie vor einer Operation mit Mupirocin saniert, deutlich seltener postoperativ Staphylokokkeninfektionen aufwiesen (5, 6). Es erscheint also sinnvoll, bei bestimmten Risiken (Größe des Eingriffs, Alter) vor einer geplanten Operation den Nasenstrich auf Staphylokokken zu überprüfen und gegebenenfalls eine Sanierung durchzuführen. Leider ist dies keine billige Maßnahme: eine Tube Nasensalbe (3 g) Turixin® kostet 47,56 €, Bactroban® 42,79 € (Lauer-Steuer: Stand: 15.02.2003).

Literatur

1. Höffler U: Kursbuch Krankenhaus- und Praxishygiene. Schlossdruckerei Steffen, Limburg (1999/2000).
2. Neuhaus B et al.: Studie zum Vorkommen von MRSA in Alten- und Altenpflegeheimen. Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (Iögd) 2002. www.loegd.nrw.de.
3. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut: Empfehlun-

gen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl 1999; 43: 230–233.

4. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505–520.
5. Farr BM: Mupirocin to prevent S. aureus infections (editorial). N Engl J Med 2002; 346: 1905–1906.
6. Perl T et al.: Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 2002; 346: 1871–1877.

*Prof. Dr. med. U. Höffler,
Dr. med. U. Burkhardt
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene,
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen*

*Prof. Dr. med. P. B. Heczko
Institut für Mikrobiologie der
Universität Krakau*

FAZIT

Mit Mupirocin (Turixin®, Bactroban®) als Nasensalbe besitzen wir heute ein überwiegend erfolgreiches, leider aber teures Therapeutikum zur Sanierung von S.-aureus-Nasenkeimträgern: Therapieempfehlung der Firma: 2- bis 3-mal täglich über 5 Tage; kürzest mögliche Therapie z. B. bei gesundem Personal: 4-mal täglich über 2 Tage eine streichholzkopfgroße Menge in die beiden Nares streichen. Bei Risikopatienten und geplanten Operationen sollte der Trägerstatus überprüft und gegebenenfalls saniert werden. Ferner sollen saniert werden: Krankenhauspatienten und Altenheimbewohner, insbesondere Typ-1-Diabetiker, Dialysepatienten, Patienten unter Chemotherapie sowie Ärzte und Pflegekräfte, sofern sie MRSA-Träger sind.

Botulinumtoxin A in der Dermatologie¹

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin der präsynaptischen Nervenendigungen und damit die Weiterleitung von Nervenimpulsen. Das Neurotoxin wird von Clostridium botulinum gebildet, das als Krankheitserreger zum Botulismus führt.

Therapeutisch wird Botulinumtoxin A (Botox®, Dysport®) in der Ophthalmologie zur Behandlung des Strabismus und Blepharospasmus angewendet. Inzwischen wird es auch zur Behandlung von Muskeldystonien wie Torticollis, Analfissuren, Achalasie und anderen mit muskulären Spasmen einhergehenden Erkrankungen eingesetzt.

Ästhetisch korrektive Dermatologie

In jüngster Zeit hat sich die Behandlung

von „dynamischen Falten“ im Gesicht und Halsbereich mit Botulinumtoxin A bewährt, die den üblichen Augmentationsverfahren (Kollagen, Hyaluronsäure) infolge der muskulären Beteiligung nur bedingt zugänglich sind. Kleinste Mengen Botulinumtoxin A werden in den für die mimische Faltenbildung im entsprechenden Gebiet verantwortlichen Muskel injiziert, z. B. bei senkrechten Stirnfalten („Zornfalten“) in den M. procerus. Vorgegebene Injektionsschemata sind zu beachten, da sonst – allerdings reversible – Lähmungen benachbarter Mus-

¹ Die ästhetisch korrektive Dermatologie gehört eher in den Bereich der Lifestyle-Medizin als in den engeren Aufgabenbereich des Kassenarztes und ist auch keine Leistung der GKV. Darüber hinaus handelt es sich um bisher nicht zugelassene Indikationsgebiete. Dennoch gehen die Herausgeber der AVP davon aus, dass der vorliegende Artikel dem Arzt nützliche Informationen liefert, um evtl. stark geplagte Patienten gut zu beraten.

kelgruppen, z.B. Absinken der Augenbrauen, vorkommen können.

Kontraindikationen sind u. a. Erkrankungen des neuromuskulären Systems, Einnahme von Acetylsalicylsäure sowie Aminoglykosid-Antibiotika, Schwangerschaft und Stillperiode. Die Wirkungsdauer beträgt 3 bis 9 Monate. Die Behandlung kann wiederholt werden. Danach hält die Korrekturwirkung länger an.

Hyperhidrosis axillaris

Exzessives fokales Schwitzen ist eine erhebliche Beeinträchtigung und kann oft durch übliche Methoden wie Lokalanwendung von Aluminiumchlorid, interne Gaben von Anticholinergika sowie Betarezeptorenblockern nicht beherrscht werden. Die Sympathektomie hat begrenzte Wirkung. Eine Exzision der Schweißdrüsen ist zwar sehr wirkungsvoll und dauerhaft, kann aber zu Narben führen, die von Frauen mit rasierten Achselhöhlen als sehr unschön empfunden werden können.

Bei der Botulinumtoxin-Behandlung werden intrakutane Quaddeln (10–15) mit insgesamt 50–100 E Botulinumtoxin A in der Axilla appliziert. Zur Abgrenzung des „Schwitzareals“ soll vorher die Minor'sche Probe durchgeführt werden. Inzwischen wurden durch randomisierte multizentrische Doppelblindstudien die bisher kasuistischen Ergebnisse bestätigt, wobei nach 10 bzw. 26 Wochen

noch über sehr gute Ergebnisse berichtet wird (2, 3). Die Behandlung kann wiederholt werden, wonach auch hier eine länger dauernde Erscheinungsfreiheit bis zu 1 1/2 Jahren beobachtet wird.

Kompensatorisches Schwitzen nach Botulinumtoxin A-Behandlung wurde selten (5%) beobachtet, ohne dass die Zufriedenheit mit dieser Therapie vermindert wurde.

Palmoplantare Hyperhidrose

Wegen der erhöhten Schmerzempfindung dieser Region ist eine Regionalanästhesie notwendig, da besonders an den Handflächen im Gegensatz zur Axilla eine ausgeprägte sensible Innervation vorhanden ist. Ggf. ist bei stärkerer Hyperkeratose besonders an den Füßen eine keratolytische Vorbehandlung notwendig. Auch tritt nicht selten als Nebenwirkung eine allerdings vorübergehende (10–14 Tage dauernde) Störung der Feinmotorik durch Schwächung der oberflächlichen Handmuskulatur auf. In dieser Lokalisation sollte die Therapie als ultima ratio angesehen werden, zumal andere etablierte Methoden (z. B. die Leitungswasseriontophorese) wirksam sind.

Literatur:

1. Breit S, Heckmann M: Botulinumtoxin. *Hautarzt* 2000; 11: 874–888.

2. Naumann M, Lowe NJ on behalf of the Hyperhidrosis. Clinical Study Group: Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Brit Med J*: 2001; 323: 596–398.

3. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig C for the Hyperhidrosis Study Group: Botulinum toxin A for hyperhidrosis (exzessive sweating). *N Engl J Med* 2001, 344: 488–493.

Prof. Dr. med. E. Landes

Kleukensweg 2

64297 Darmstadt

FAZIT

In der korrektiv ästhetischen Dermatologie hat sich die Behandlung dynamischer Falten besonders im Gesicht und am Hals mit Botulinumtoxin A bewährt. Die Behandlung der axillären Hyperhidrose ist effektiv, wiederholbar und hat heute die bisher üblichen therapeutischen Maßnahmen verdrängt. Bei der palmoplantaren Hyperhidrose sollte diese Therapie nur in Ausnahmefällen angewandt werden. Die Verfahren können nicht zu Lasten der GKV angewendet werden. Nicht für alle genannten Indikationen liegt eine Zulassung vor. Die Verfahren gehören in die Hände von Spezialisten.

Gibt es das beste Triptan?

Vergleich der Triptane in der Akuttherapie der Migräne

Vor beinahe 10 Jahren wurde mit Sumatriptan der erste selektive Serotonin-(5-HT_{1B/1D}-)Agonist zur Behandlung akuter Migräneattacken eingeführt. In der Zwischenzeit gibt es in Deutschland 6 verschiedene Triptane, in Kürze kommt ein 7. (Frovatriptan) hinzu. Die meisten Patienten nehmen Triptane in oraler Form ein. Nur für einige der Substanzen gibt es direkte Vergleichsstudien mit einem Konkurrenzprodukt, sodass die einzige Möglichkeit, alle Triptane bzgl. Wirksamkeit und Nebenwirkungen miteinander

zu vergleichen, eine große Metaanalyse ist (1).

In diese wurden 53 große klinische Studien aufgenommen, von denen 12 bisher nicht publiziert sind. Insgesamt wurden die Daten von 24.089 Patienten in die Analyse einbezogen. Als typische Zielkriterien in Kopfschmerzstudien gelten: Besserung der Kopfschmerzen („headache response“) 2 Stunden nach Einnahme von schweren oder mittelschweren auf leichte oder keine Kopfschmerzen und der Anteil der Patien-

ten, der 2 Stunden nach der Einnahme schmerzfrei ist. Bei einem Teil der Patienten und der Attacken kommt es innerhalb von 24 Stunden nach guter Wirkung zu einer Wiederverschlechterung der Kopfschmerzen auf die Kopfschmerzstärke schwer oder mittelschwer. Dies wird als wieder auftretender Kopfschmerz oder „headache recurrence“ bezeichnet. Weiterhin wurde bei einem Teil der Studien die Konsistenz der Wirkung gemessen, d. h. bei wieviel von 3 konsekutiven Attacken der Patient eine Wirkung verspürte. Darü-

Tabelle 1: Triptane

Substanz	Handelsname	Dosierung (mg)	Preis/Dosis (€)*	Anmerkungen
Almotriptan	Almogran 12,5 mg Filmtabletten	12,5	9,64	geringste UAW-Quote
Eletriptan	Relpax 20/40 mg Filmtabletten	20–80	10,72	beide Dosierungen gleich teuer
Frovatriptan	noch nicht im Handel			
Naratriptan	Naramig 2,5 mg Filmtabletten	2,5	10,29	weniger wirksam als Sumatriptan
Rizatriptan	Maxalt 5/10 mg Filmtabletten	5–10	11,16	beide Dosierungen gleich teuer
Sumatriptan	Imigran 50/100 mg Filmtabletten	50–100	8,71–15,17	beide Dosierungen nahezu gleich wirksam
Zolmitriptan	AscoTop 2,5/5 mg Filmtabletten	2,5–5	10,29	beide Dosierungen gleich teuer

* Preise nach Lauer-Steuer (Stand: 01.10.2002), bezogen jeweils auf 1 Tablette der Sechser-Packung

ber hinaus wurden die Nebenwirkungen ausgewertet. In die Metaanalyse selbst wurden nur Studien aufgenommen, die randomisiert und doppelblind waren und entweder im Vergleich zu Placebo oder einem anderen Triptan durchgeführt worden waren. Als Vergleichsmaßstab wurde die Wirksamkeit von Sumatriptan, 100 mg oral, herangezogen.

59% der Patienten hatten 2 Stunden nach Einnahme von 100 mg Sumatriptan eine Besserung der Kopfschmerzen, und 29% waren nach 2 Stunden schmerzfrei. Anhaltend schmerzfrei, d. h. ohne wieder auftretende Kopfschmerzen und ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme, waren 20% der Patienten. Die Konsistenz, d. h. eine positive Wirkung bei 2 von 3 Attacken, betrug 67%. Nebenwirkungen (abzüglich der Placeborate) fanden sich bei 13% der Patienten, nämlich Nebenwirkungen im Bereich des zentralen Nervensystems bei 6% und ein Druckgefühl im Bereich der Brust bei 1,9%.

Verglichen mit 100 mg Sumatriptan sind 50 mg Sumatriptan fast gleich gut wirksam, verursachen aber etwas weniger Nebenwirkungen. Rizatriptan in einer Dosis von 10 mg ist wirksamer als 100 mg Sumatriptan, hat allerdings auch eine höhere Rate von wieder auftretenden Kopfschmerzen. Naratriptan und Frovatriptan sind weniger wirksam als Sumatriptan. Zolmitriptan hat in einer Dosis von 2,5 und 5 mg eine identische Wirkung wie 100 mg Sumatriptan und ein sehr ähnliches Nebenwirkungsprofil. Eletriptan ist in Dosierungen von 20, 40 und 2 x 40 mg erhältlich und hat in der 80 mg-Dosis eine

eindeutig bessere Wirksamkeit als Sumatriptan, aber auch mehr unerwünschte Wirkungen. Almotriptan ist für eine Besserung der Kopfschmerzen gleich wirksam wie Sumatriptan, für den Parameter schmerzfrei nach 2 Stunden etwas wirksamer, und hat von allen Triptanen die geringste Nebenwirkungsquote. Betrachtet man die Konsistenz der Wirkung über 2 von 3 Attacken hinweg, haben 10 mg Rizatriptan die beste Konsistenz.

Die hier zitierte Metaanalyse ist methodisch sauber durchgeführt. Den Autoren wurden leider Restriktionen bzgl. der Länge ihres Manuskriptes auferlegt, sodass sie nicht, wie ursprünglich vorgesehen, alle direkten Vergleichsstudien zweier Triptane miteinander aufführen können. Direkte Vergleichsstudien mit großen Patientenzahlen gelten immer noch als der Goldstandard, mit dem die Wirksamkeit von „Kopfschmerzmedikamenten“ verglichen wird. Eine Metaanalyse wird vorwiegend dort benötigt, wo direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen. Insgesamt gesehen bestätigen die Ergebnisse der Metaanalyse aber, was aus direkten Vergleichsstudien bekannt ist. So haben direkte Vergleichsstudien keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Sumatriptan und Zolmitriptan ergeben und reproduzierbar eine schlechtere Wirkung von Naratriptan und Frovatriptan im Vergleich zu den anderen Triptanen. Eletriptan ist das einzige Triptan mit einer Dosiswirkungsbeziehung, d. h. die Wirksamkeit steigt von 20 über 40 auf 80 mg an, wobei aber auch die zentralen Nebenwirkungen häufiger werden. In direkten Vergleichsstudien war Rizatriptan (10 mg) wirksamer als Sumatriptan, Zolmitriptan und Naratriptan. In anderen direkten Vergleichsstudien waren 80 mg Eletriptan wirksamer als 50 und 100 mg Sumatriptan, und 2,5 mg Zolmitriptan bzw. 40 mg Eletriptan waren wirksamer als 2,5 mg Naratriptan. Alle diese Ergebnisse ändern nichts daran, dass im Zweifelsfall nichts anderes übrig bleibt, als bei einem Patienten verschiedene Triptane auszuprobieren, um herauszubekommen, welche Substanz am besten wirkt und vertragen wird.

mer als Sumatriptan, Zolmitriptan und Naratriptan. In anderen direkten Vergleichsstudien waren 80 mg Eletriptan wirksamer als 50 und 100 mg Sumatriptan, und 2,5 mg Zolmitriptan bzw. 40 mg Eletriptan waren wirksamer als 2,5 mg Naratriptan. Alle diese Ergebnisse ändern nichts daran, dass im Zweifelsfall nichts anderes übrig bleibt, als bei einem Patienten verschiedene Triptane auszuprobieren, um herauszubekommen, welche Substanz am besten wirkt und vertragen wird.

Literatur

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.

Prof. Dr. med. H. C. Diener
Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
Hufelandstraße 55, 45122 Essen

FAZIT

Eine Metaanalyse aus 53 Studien ergab, dass alle oralen Triptane in der Behandlung der Migräneattacke wirksam sind. Es bestehen allerdings geringe Unterschiede bzgl. Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Was dem einzelnen Patienten am besten hilft, muss oft durch Versuch ermittelt werden. Die Preise sind bei den in Deutschland erhältlichen Substanzen vergleichbar (siehe Tabelle 1). Eine höhere Dosis muss z.B. bei Sumatriptan nicht unbedingt besser wirken. Nur für Eletriptan ist eine Dosiswirkungsbeziehung nachgewiesen.

Antithrombotische Langzeittherapie nach akutem Koronarsyndrom – ASS, orale Antikoagulanzen oder beides in Kombination, oder ?

Kaum eine Fragestellung wie die im Titel aufgeführte ist in den letzten Jahren so eingehend untersucht worden. Trotzdem lässt sich auch heute keine allgemein akzeptierte Empfehlung aussprechen. Warum?

Zum einen wurden in den letzten Jahren die Begriffe „akutes Koronarsyndrom“, „akuter Myokardinfarkt“ und „instabile Angina pectoris“ neu definiert und entsprechend neue Krankheitsentitäten charakterisiert. Ältere Studien schließen unter diesem Aspekt häufig inhomogene Patientenpopulationen ein. Zudem hat sich die Behandlung der einzelnen Formen des akuten Koronarsyndroms gerade in den letzten Jahren in Richtung einer mehr interventionell ausgerichteten Therapie mit kurzem Krankenhausaufenthalt gewandelt. Dies gilt zumindest für die USA und die meisten Länder Westeuropas. Im Vordergrund stehen dementsprechend eher die Fragen der postinterventionellen Therapie des akuten Koronarsyndroms als die nach konservativen Therapiemaßnahmen (vor einer interventionellen Therapie). Ebenso gewandelt hat sich die akute antithrombotische Therapie dieses Krankheitsbildes, z. B. durch den Einsatz neuer Thrombozytenhemmstoffe, wie 2B/3A-Rezeptoren-Inhibitoren und Clopidogrel. Kann in einer solchen Situation eine vermutlich Mitte der neunziger Jahre geplante Studie zur o. g. Fragestellung einen wesentlichen Erkenntnisgewinn bringen?

In der ASPECT-2-Studie (1) wurden 999 Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Mittel 11 Tage, im Einzelfall bis zu 8 Wochen nach dem Ereignis mit Acetylsalicylsäure (ASS), oralen Antikoagulanzen oder einer Kombinationstherapie aus beidem behandelt. Mehr als 80 % der Patienten hatten einen enzymatisch definierten akuten Myokardinfarkt durchgemacht, jeweils die Hälfte davon mit bzw. ohne ST-Streckenhebung. Die drei

Patientengruppen wurden entweder mit oralen Antikoagulanzen mit einem Ziel-INR-Wert von 3,0 bis 4,0, ASS entsprechend einer Dosierung von 80 mg täglich in Kombination mit oralen Antikoagulanzen und einem Ziel-INR-Wert von 2,0 bis 3,0 oder mit ASS allein, entsprechend einer Dosis von 80 mg pro Tag, behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Eintritt des Todes, eines akuten Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls. Sekundäre Endpunkte waren Todesfälle jedweder Ursache. Der primäre Endpunkt wurde bei einer maximalen Behandlungsdauer von 26 Monaten bei 9 % der Patienten mit ASS und bei jeweils 5 % der Patienten, die orale Antikoagulanzen allein oder in Kombination mit ASS erhalten hatten, erreicht. Die Studie wurde allerdings wegen ungenügender Rekrutierung vorzeitig abgebrochen, sodass anstatt der vorgesehenen 2.900 Patienten pro Gruppe nur insgesamt 999 Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Dies bedeutet natürlich insbesondere bei den nur teilweisen und schwachen Signifikanzen des primären kombinierten Endpunktes, dass die angestrebte Power von 85 % nicht erreicht werden konnte. Die Ergebnisse können also nur als Hinweise auf eine günstige Wirksamkeit bei akutem Koronarsyndrom gewertet werden. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen war in allen drei Behandlungsgruppen gering, jeweils 1 % mit ASS allein, 1 % ebenfalls unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen und 2 % unter der Kombinationstherapie. Für „geringere Blutungen“ ergaben sich die entsprechenden Werte 5 %, 8 % und 15 %. Die Kombinationstherapie birgt also mehr Risiken.

Ist dieses Studienergebnis überraschend oder unerwartet? Durchaus nicht! Schon in früheren Studien, bei Patienten nach durchgemachtem transmuralen Herzinfarkt, hatte sich ein derartiger

Vorteil für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen gezeigt. Neu bei dieser Studie ist vor allem die eindeutige Überlegenheit im Direktvergleich mit ASS in dem heute praktizierten Dosisbereich. Neu ist außerdem die vergleichbare Wirkung der Kombinationstherapie von oralen Antikoagulanzen in Kombination mit ASS in niedriger Dosierung, im Vergleich zu einer „schärferen“ Antikoagulation (INR 3,0 bis 4,0).

Während dieser Artikel entstand, erschien eine Studie zum gleichen Thema (2). Auch diese bestätigt die Überlegenheit der Therapie mit oralen Antikoagulanzen ohne oder mit zusätzlicher ASS-Gabe im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe. Allerdings wird dieser Therapieeffekt durch deutlich häufigere Blutungskomplikationen (ca. 4-mal häufiger als bei ASS) erkauft. Hierdurch werden die Zweifel gestärkt, dass sich diese unter Studienbedingungen erreichten Resultate in die Praxis übertragen lassen. Man muss vielmehr davon ausgehen, dass bei einer weniger strikten Kontrolle der Antikoagulation, wie sie sich zwangsläufig im Alltag des Hausarztes ergibt, sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis etwas in die Richtung des Risikos verschiebt.

Die Konsequenzen für die derzeitige antithrombotische Langzeittherapie nach akutem Koronarsyndrom lauten:

Anstelle der Gabe von ASS (80 bis 100 mg täglich) ist der Einsatz von oralen Antikoagulanzen mit einem Ziel-INR-Wert von 3,0 bis 4,0 oder die Kombination von ASS (80 bis 100 mg täglich) mit oralen Antikoagulanzen und einem Zielwert von INR 2,0 bis 3,0 vorzuziehen. Dies gilt zumindest für alle Patienten, die nicht interventionell behandelt wurden. Die Einleitung dieser Therapie sollte möglichst bald nach akutem Koronarsyndrom, spätestens jedoch innerhalb der ersten 8 Wochen, erfolgen. Die Dauer der Therapie sollte bei mindestens 2 Jahren liegen.

Offen bleiben unter anderem folgende Fragen:

Lassen sich diese Studienergebnisse auch auf die tägliche klinische Praxis mit einer weniger guten „Qualität“ der Antikoagulation übertragen? Wie ist die Therapie mit oralen Antikoagulanzen mit oder ohne ASS im Vergleich zur nebenwirkungsarmen, aber teureren Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel? Wie ist die optimale antiaggregatorische Langzeittherapie nach interventioneller Therapie des akuten Koronarsyndroms inkl. Stentimplantation? Reicht hier ASS, ist die Kombination mit Clopidogrel wirkungsvoller oder ist auch hier – zum Beispiel 4 Wochen nach der Intervention – eine ausschließliche Therapie bzw. zusätzliche Therapie mit oralen Antikoagulanzen (z. B. zu ASS) sinnvoll?

Literatur

1. van Es, RF et al.: Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2-study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109–113.
2. Hurlen M et al.: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–947.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Medizinische Klinik III,
Abt. Kardiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit ASS führt bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen – allein oder in Kombination mit ASS – zu einer Verbesserung der Überlebenschance und zu einer Senkung der Häufigkeit „kardiovaskulärer Ereignisse“. Die Kombinationstherapie war der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen allein nicht überlegen, führte aber zu mehr Blutungskomplikationen. Ob die in den Studien beobach-

tete Rate an Blutungskomplikationen auch für den Alltag gilt, muss bezweifelt werden. Somit relativiert sich die in beiden Studien gezeigte Überlegenheit der Antikoagulation und beschränkt sich auf sehr zuverlässige, eng überwachte Patienten. Manche weitere Frage ist offen, so z. B. ob die Nutzen-Risiko-Relation einer Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel nicht besser ist als die Kombination mit oralen Antikoagulanzen.

Statine und Vitamine zur Prophylaxe des Reinfarktes – Ergebnisse der Heart Protection Study

Der Nutzen von Statinen (HMG-CoA-Reduktase-Hemmern) zur Prophylaxe von Reinfarkten ist unstrittig und wurde in den AVP wiederholt dargestellt (4, 5). Diskutiert wird, ob Statine auch bei niedrigem LDL-Spiegel sinnvoll sind und ob sie auch bei anderen vaskulären Erkrankungen, z. B. der Carotis oder der Femoralis, die Inzidenz von Verschlüssen zu senken vermögen. Dagegen ist der Nutzen von antioxidativen Vitaminen nach wie vor nicht ausreichend belegt (3, 6).

Zur Beantwortung beider Fragen wurde vom MRC (Medical Research Council) zusammen mit der BHF (British Heart Foundation) eine randomisierte placebokontrollierte Studie initiiert, die Heart Protection Study, an der sich in den Jahren 1994–2001 69 britische Kli-

niken beteiligten und bei der 20.536 Hochrisikopatienten gleichmäßig in die Arme 40 mg Simvastatin und Placebo randomisiert wurden (1). Nach einer zweiten Randomisation erhielten jeweils die Hälfte der Simvastatin- und der Placebogruppe zusätzlich eine Vitaminbehandlung (600 mg Vitamin E + 250 mg Vitamin C + 20 mg Betacaroten) (2). Dieses zweifaktorielle Design löste elegant ethische Probleme, die bei einer reinen Vitamin-versus-Placebo-Studie bei Hochrisikopatienten hätten diskutiert werden müssen.

In die Studie wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 40 bis 80 Jahren aufgenommen, mit einem Cholesterinspiegel von wenigstens 135 mg/dl Gesamtcholesterin und mit:

1. Myokardinfarkt, stabiler oder instabi-

ler Angina pectoris, koronarem Bypass oder Angioplastie

2. nichthämorrhagischem Schlaganfall, transienter zerebraler Ischämie, Claudicatio intermittens, Carotisendartektomie oder anderen gefäßchirurgischen oder angioplastischen Eingriffen

3. Diabetes mellitus Typ 1 oder 2

4. behandelte Hypertonie, falls männlich und älter als 65 Jahre – damit alle vier Indikationen zur gleichen Risikogruppe gehörten.

Es gab keine obere Grenze für den Cholesterinspiegel, jedoch wurden Patienten, für die Statine dringend erforderlich erschienen, nicht rekrutiert.

Primäre Zielp Parameter waren die Gesamtmortalität sowie die Inzidenz irgendeines letalen oder nichtletalen vaskulären Ereignisses.

Ergebnisse

Der Vergleich Simvastatin vs Placebo ergab folgende positive Ergebnisse:

	Placebo N = 10.267	Simvastatin N = 10.269	ARR* (Differenz Spalte 1 und 2)	RRR** (ARR in Prozent von Spalte 1)	NNT*** (N/ARR)
Tod	1.507	1.328	179	12	57
Koronares Ereignis	1.212	898	314	26	33
Hirnfarkt	585	444	141	24	73
Revaskularisierung erforderlich	1.205	939	266	22	39

* Absolute Risiko-Reduktion

** Relative Risiko-Reduktion

*** Number needed to treat, d. h. Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit ein unerwünschtes Ereignis, z. B. Hirnfarkt, nicht eintritt

Weiter ergab sich:

1. Kein Unterschied in der Tumorinzidenz oder in der Höhe von Leber- oder Muskelenzymen. Das Risiko einer Myopathie bei Simvastatin betrug weniger als 0,01 %.
2. Der LDL-Spiegel wurde in der Statin-Gruppe im Mittel um 40 mg/dl gesenkt, unabhängig vom Ausgangswert.

Diese Reduktionen betrafen alle Subkategorien gleichmäßig, so auch die Diabetiker, die Patienten über und unter 70 Jahren und – besonders zu bemerken – auch die Patienten mit einem Gesamtcholesterin < 195 mg/dl.

Der Vergleich Vitamine mit Placebo ergab in keinem der genannten Parameter irgendeine signifikante Differenz. Die Zahlen waren in der Vitamingruppe sogar geringfügig höher.

Literatur

1. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360; 7–22.
2. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360; 23–33.
3. Höffner D: Vitamin E verhindert keine kardiovaskulären Ereignisse. *AVP* 3/2000: 15.
4. Meinertz T: Pravastatin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris: Ergebnis der LIPID-Studie. *AVP* 3/2001: 18.

5. Reppes R: Statine zur kardiovaskulären Primärprävention? *AVP* 2/2001: 18.

6. Reppes R: Vitamine zur Infarktprophylaxe – mehr Fragen als Antworten. *AVP* 3/2002: 17.

*Prof. Dr. med. Rudolf Reppes
Klinikum der RWTH Aachen
Institut f. Med. Informatik und
Biometrie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

FAZIT

Das Thema Vitamine zur Infarktprophylaxe dürfte nun endgültig mit dieser Studie erledigt sein.

Der generelle Nutzen von Statinen zur Reinfarktprophylaxe ist erneut bestätigt. Auch Risikogruppen wie Diabetiker oder Patienten mit peripheren oder zerebralen arteriellen Gefäßstenosen sowie Pa-

tienten mit normalen oder mäßig erhöhten Cholesterinwerten scheinen hinsichtlich der Verminderung tödlicher und nichttödlicher koronarer Ereignisse von einer Statinbehandlung zu profitieren. Für eine generelle Empfehlung ist dieser Nebenbefund – er war kein Hauptzielparameter – noch nicht ausreichend.

Entamoeba histolytica im Stuhl asymptomatischer Patienten

Die internationale Migration nimmt zu, auch in Deutschland kommen zunehmend häufiger Tropenreisende und Migranten in die Praxis. Zur Abklärung unterschiedlicher Symptome oder Befunde (z.B. Eosinophilie als Hinweis auf eine Wurminfektion) oder aber auch zum Screening asymptomatischer Patienten wird oft eine parasitologische Stuhluntersuchung veranlasst. Diese kann den Befund ergeben „Nachweis von Zysten von *Entamoeba histolytica*“.

Bei diesen Patienten sind die Amöben nicht in die Darmschleimhaut eingedrungen, es liegt also eine asymptomati-

sche Darmlumeninfektion vor. Das Problem ist, die Amöben könnten zu einem späteren Zeitpunkt – und niemand weiß, warum – doch noch invasiv werden und eine Amöbenruhr oder einen Amöbenleberabszess hervorrufen. Man muss deshalb das Risiko einer solchen invasiven Amöbiasis und die Möglichkeiten zur Elimination der Amöben im Darmlumen und die damit verbundenen möglichen Nebenwirkungen sowie Kosten einer Therapie gegeneinander abwägen.

Das Problem wird dadurch kompliziert, dass *E. histolytica* morphologisch nicht von einer anderen Amöbenart, *Entamo-*

ba dispar, zu differenzieren ist. *E. dispar* ist (wie auch andere, aber morphologisch unterscheidbare Amöbenarten, z.B. *Entamoeba coli* oder *Endolimax nana*) immer apathogen. Der Laborbefund „Nachweis von Zysten von *E. histolytica*“ ist also nicht korrekt, wenn – wie üblich – der Stuhl mikroskopisch untersucht wurde. Korrekt müsste es heißen „Nachweis von Zysten von *E. histolytica/E. dispar*“.

Eine Differenzierung zwischen *E. dispar* und *E. histolytica* ist mittels PCR-Analyse möglich, kommerziell erhältliche Tests mit monoklonalen Antikörpern sind hingegen wenig verlässlich. Eine andere Möglichkeit der Unterscheidung liegt darin begründet, dass nur *E. histolytica* eine spezifische Antikörperantwort im Serum induziert.

E. dispar kommt häufiger vor als *E. histolytica*, wenn auch unterschiedlich je nach geographischer Herkunft (1). Liegt tatsächlich eine Darmlumeninfektion mit *E. histolytica* vor, beträgt – soweit bekannt – das Risiko, später eine invasive Amöbiasis zu bekommen, nur wenige Prozent. Aber ein Amöbenleberabszess ist eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Zur Therapie der Darmlumeninfektion von *E. histolytica* stehen im Wesentlichen die nicht-resorbierbaren Wirkstoffe

Diloxanidfuroat (*Furamide*[®], in Deutschland nicht zugelassen) und Paromomycin (*Humatin*[®]) zur Verfügung. Vor kurzem ist endlich eine kontrollierte Studie erschienen, in der zum ersten Mal diese beiden Medikamente verglichen wurden (2) und in der tatsächlich die Wirkung auf *E. histolytica* (und nicht wie in früheren Studien auf *E. histolytica/E. dispar*) untersucht wurde. Dazu wurden in einem Hochendemiegebiet in Vietnam 72 Patienten randomisiert mit 3 x 500 mg Diloxanid oder 3 x 500 mg Paromomycin behandelt. Die parasitologische Heilungsrate betrug 85 % mit Paromomycin und 53 % mit Diloxanid, wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf.

Literatur

1. Walderich B, Weber A, Knobloch J: Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from German travellers and residents of endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 70–74.
2. Blessmann J, Tannich E: Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1384.

Prof. Dr. med. Gerd D. Burchard
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Abteilung
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg

FAZIT

Ein asymptomatischer Patient, bei dem *E. histolytica* im Stuhl entdeckt wird, muss behandelt werden, um einen späteren Amöbenleberabszess zu verhindern. Therapie der Wahl ist Paromomycin, 3 x 500 mg über 10 Tage. Ist nicht bekannt, ob es sich um *E. histolytica* oder apathogene *E. dispar* handelt (weil nur eine mikroskopische Stuhluntersuchung erfolgt ist), gibt es drei Optionen:

1. Am besten: Man lässt mittels einer molekularbiologischen Untersuchung prüfen, welche Amöben-Spezies vorliegt. Diese Untersuchung kostet je nach Labor um 100 €, es muss aber mit der Krankenkasse abgeklärt werden, ob die Kosten übernommen werden.
2. Am zweitbesten: Man lässt eine Amöbiasis-Serologie durchführen. Keine Antikörper: keine Behandlung; Nachweis von Antikörpern: Therapie. Nachteil: Sehr selten induziert auch *E. histolytica* keine Antikörper-Antwort.
3. Man behandelt ohne Differenzierung mit Paromomycin. Damit behandelt man etwa 90 % der Patienten umsonst, da sie *E. dispar* haben. Das ist vertretbar, da die Therapie gut vertragen wird, die Behandlung kostet aber 173 € (56 Kapseln à 250 mg).

Nutzen inhalativer Glukokortikoide bei COPD

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine fortschreitende und zumeist irreversible Verengung der Atemwege gekennzeichnet. Das Rauchen von Zigaretten stellt den Hauptrisikofaktor der COPD dar. In der Folge trägt jedoch auch eine entzündliche Komponente zur Progression der Erkrankung bei. Aus diesem Grund werden auch inhalative Glukokortikoide zur Behandlung der COPD eingesetzt. Der Nutzen dieser Therapie kann jedoch im Gegensatz zum Einsatz bei Asthma bronchiale noch nicht als gesichert angesehen werden. So legen Ergebnisse kürzlich publizierter Studien nahe, dass die Wirkung einer inhalativen Glukokortikoidtherapie auf den

wichtigen Surrogatparameter Einsekundenkapazität (FEV₁) nur gering ist (1).

In einer von Alsaedi et al. publizierten Übersichtsarbeit wurde nun versucht, den Einfluss einer inhalativen Glukokortikoidbehandlung auf die klinischen Endpunkte Mortalität und Exazerbationsrate der COPD zu bestimmen (2). Die Auswertung stützte sich auf placebokontrollierte randomisierte Studien, deren Patienten an einer stabilen COPD litten und eine Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden über eine Mindestdauer von 6 Monaten erhielten. Neun Studien mit insgesamt 3.976 Patienten entsprachen diesen Kriterien. Die Auswertung von 5 Studien,

die den klinischen Endpunkt Mortalität untersuchten, erbrachte keinen relevanten Einfluss einer inhalativen Glukokortikoidtherapie. Jedoch führte die Therapie zu einer Reduktion der Exazerbationsrate der COPD um 30 % (nach Auswertung von 6 Studien, die diesen Endpunkt betrachteten). Obgleich dieser Wert aufgrund der unterschiedlichen Definitionen einer COPD-Exazerbation in den herangezogenen Studien nur als Richtwert gelten darf, ist ein Einfluss einer inhalativen Glukokortikoidtherapie auf diesen Parameter wahrscheinlich. Eine Reduktion der Exazerbationsrate war dabei sowohl bei Patienten zu beobachten, die vor Studienbeginn systemisch Glukokortikoide erhielten, als auch bei Patienten, die diese Vorbehandlung nicht erhielten. Leider waren

– aufgrund der zum Teil kurzen Nachbeobachtungsphase in den untersuchten Studien – Aussagen zu den möglichen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikoiden nicht zu treffen. Bekannte Nebenwirkungen wären u. a. eine erhöhte Rate an Katarakten und eine verminderte Knochendichte (3, 4). Dieser Punkt ist jedoch wichtig, um eine Nutzen-Risiko-Abschätzung der Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikoiden bei COPD vornehmen zu können.

Literatur

1. Tattersfield AE, Harrison TW: Inhaled steroids for COPD? *Thorax* 2001; 56: Suppl 2: ii2–6.
2. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA: The effects of inhaled corticosteroids in chro-

nic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59–65.

3. Garbe E, Suissa S, LeLorier J: Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998; 280: 539–543.

4. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al.: Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399–1403.

Dr. med. Andreas Johne
Institut für klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Charité
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

FAZIT

Inhalative Glukokortikoide haben einen günstigen Effekt auf die Exazerbationsrate der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Eine definitive Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist jedoch aufgrund der geringen Daten zur Nebenwirkungshäufigkeit unter Langzeittherapie noch nicht möglich.

Botulinumtoxin zur Behandlung von Spastik nach Schlaganfall

Bei vielen Patienten entwickelt sich nach einem Schlaganfall mit Hemiparese eine sehr störende Spastik, die die Rehabilitation außerordentlich erschwert. Die orale Gabe von Antispastika, wie z. B. Baclofen (z. B. Lioresal®, Baclofen-ratiopharm®), geht häufig mit zentralen Nebenwirkungen wie Müdigkeit einher und hat auch nur eine sehr begrenzte Wirksamkeit. Seit einiger Zeit steht nun die lokale Injektion von Botulinumtoxin zur Behandlung der Spastik zur Verfügung. In einer US-Studie wurden in einem randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Design 126 Patienten nach Schlaganfall und mit Beugespastik im Bereich von Handgelenk und Fingern in die Studie aufgenommen. Der einen Hälfte wurde im Bereich des Unterarms in die Finger- und Handgelenksbeuger Botulinumtoxin injiziert, die andere Hälfte der Patienten erhielt eine Placebo-Injektion. Nach 12 Wochen waren die Patienten, die Verum erhalten hatten, in den Punkten persönliche Hygiene, Fähigkeit, sich selbst anzuziehen, Schmerzen und Beweglichkeit von Handgelenk und Fingern signifikant deutlicher bevorzugt als die Patienten in der Placebo-Gruppe. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen nach der lo-

kalen Behandlung mit Botulinumtoxin auf.

Diese Studie zeigt überzeugend, dass die lokale Injektion von Botulinumtoxin eine fast nebenwirkungsfreie Möglichkeit ist, die ausgeprägte Beugespastik nach Schlaganfall im Bereich von Handgelenk und Fingern zu behandeln. Die Wirkung hält allerdings nur jeweils 3–6 Monate an, dann muss nachinjiziert werden. Ähnliche placebokontrollierte Studien liegen jetzt auch für die Behandlung der Spastik im Ellenbogen nach Schlaganfall vor und – funktionell noch wichtiger – zur Behandlung der Spastik der Fußsenker. Die lokale Injektion von Botulinumtoxin ist auch eine sehr wertvolle Hilfe bei der Behandlung der Adduktorenspastik bei Patienten nach spinalen Schädigungen oder im Rahmen der Multiplen Sklerose. Leider ist die Behandlung aber sehr teuer. Eine Injektionsflasche Botox® (Clostridium botulinum Toxin Typ A 100 E.) kostet 408,02 € (Lauer-Taxe, Stand: 01.02.2003). Eine Behandlung muss im Einzelfall wegen der Off-label-use-Regelung bei den Krankenkassen beantragt und begründet werden. In absehbarer Zeit ist aber mit einer Zulassung von Botulinumtoxin zur Behandlung der Spastik zu rechnen.

Literatur

Brashear A et al. for the Botox Post-Stroke Spasticity Study Group: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395–400.

Prof. Dr. med. H. C. Diener
Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt.

FAZIT

Durch die lokale Injektion von Botulinumtoxin in Finger- und Handgelenksbeuger lässt sich die erhöhte Beugespastik nach Schlaganfall deutlich verbessern. Die Behandlung führt zu einem signifikanten Zugewinn an Alltagsaktivitäten. Die Behandlung ist teuer und bisher bei uns noch nicht zugelassen.

Angiotensin II-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch nicht etabliert

Angiotensin II als Vasokonstriktor, wachstumsförderndes Hormon und Agonist für Noradrenalin, Aldosteron und Endothelin kann zur Progression einer Herzinsuffizienz beitragen. Angiotensin-Rezeptorantagonisten („Sartane“) müssten sich folglich im Umkehrschluss bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz günstig auswirken.

Die Hemmung des Angiotensins II in ausgeprägterem Maß als bei den ACE-Hemmern müsste sich über eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und eine Reduzierung der linksventrikulären Impedanz und der Herz- und Gefäßumbildung theoretisch günstiger als bei ACE-Hemmern auf die Progression der Herzinsuffizienz auswirken.

So wurden Vergleichsstudien von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt. In allen drei Studien wurde ein Add-on-Design verwandt, d.h. die Testmedikamente wurden zusätzlich zur Standardtherapie mit Diuretika, Digitalis, Vasodilatoren und teilweise Beta-Rezeptorenblockern durchgeführt.

In der ELITE-Studie (1.) wurden 722 Patienten ≥ 65 Jahre mit einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, L-VEF $\leq 40\%$), die zuvor nicht mit ACE-Hemmern behandelt worden waren, randomisiert, doppelblind entweder mit 1–3 x 50 mg Losartan oder 3 x 6,25 mg Captopril pro Tag für 48 Wochen behandelt. Primärer Zielparameter war das Verhalten des Serum-Kreatinins, das in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen bei 10,5% der Patienten um $\geq 0,3$ mg/dl anstieg. Als sekundärer Zielparameter ergab sich jedoch, dass die Gesamtmortalität mit 4,8% in der Captopril-Gruppe gegenüber 8,7% in der Losartan-Gruppe niedriger lag, was in erster Linie auf die Verringerung von plötzlichen Todesfällen zurückgeführt werden konnte.

In der ELITE-II-Studie (2.) an 3.152 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz desselben Schweregrades (NYHA II–IV, L-VEF $\leq 40\%$) wurde deshalb als primärer Zielparameter die Gesamtmortalität gewählt, jedoch kam es nach 1 1/2 Jahren unter Losartan zu einer nicht signifikant höheren Gesamtmortalität (17,7%) als in der Captopril-Gruppe (15,9%). Auch plötzliche Todesfälle traten unter Losartan häufiger auf als unter Captopril (8,2% vs. 6,4%).

Klärung sollte nun die Val-HeFT-Studie (3.) bringen. 5.010 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA II–IV und einer linksventrikulären Auswurf-fraktion von $\leq 40\%$ wurden über etwa 2 Jahre entweder mit 2 x 40–160 mg Valsartan oder Placebo behandelt. Primäre Zielparameter waren die Mortalität und Morbidität. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen nahezu gleich mit 19,7% bzw. 19,4%. Die Morbidität war in der Valsartan-Gruppe mit 28,8% signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 32,1%. Bei den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes wurden die kardiovaskuläre Mortalität und der plötzliche Herztod mit Reanimation nicht beeinflusst, jedoch die nicht tödliche Morbidität sowie die Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz signifikant relativ um 25% und absolut um etwa 4,5% reduziert. Bei den Subgruppenanalysen fällt auf, dass die Mortalität und Morbidität in der Valsartan-Gruppe höher waren, wenn zusätzlich mit Beta-Rezeptorenblockern oder/und ACE-Hemmern behandelt wurde. Am günstigsten wirkte sich aus, wenn beide Medikamente vermieden wurden. Dieses Ergebnis ist überraschend und nicht ohne Weiteres verständlich. Es muss aber berücksichtigt werden, dass die zusätzliche Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern nicht randomisiert zugeordnet wurde und es sich bei diesen Patienten um die schweren Krankheitsbilder handelte.

Literatur

1. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. on behalf of ELITE Study Investigators: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
2. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. on behalf of the ELITE II Investigators: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
3. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.

*Prof. Dr. med. Konrad Wink
Victor-Kretz-Straße 11
77723 Gengenbach*

FAZIT

Der Stellenwert der Angiotensin II-Rezeptorantagonisten bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist noch nicht ausreichend geklärt. Von einer Überlegenheit, aber auch von einer Äquivalenz von Losartan gegenüber ACE-Hemmern, kann man nicht ausgehen. Gegenüber Placebo zeigte sich Valsartan nur bei der Morbidität überlegen, die in erster Linie durch nicht tödliche Ereignisse und weniger Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz bedingt ist und nicht durch einen günstigen Einfluss auf die gesamte und die kardiovaskuläre Mortalität. Die ungünstigen Auswirkungen durch zusätzliche Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern stellen Ergebnisse von Subgruppenanalysen dar und können deshalb nur hypothetisch explorativ gewertet werden.

Neues zur Therapie der Neurodermitis (atopisches Ekzem)

Etwa 15–20 % der Kinder und etwa 2,5 % der Erwachsenen leiden an einer Neurodermitis. Die Suche nach effektiven und zugleich nebenwirkungsarmen Therapieschemata ist bei dieser schubweise bis ins Erwachsenenalter fortdauernden und ungemein belastenden Erkrankung nur zu verständlich. Seit nahezu 40 Jahren gilt die Therapie mit topischen Steroiden als effektivste, aber mit Nebenwirkungen belastete Therapie.

In einer kontrollierten Studie (1) wurde nun untersucht, ob eine dreitägige Anwendung von 0,1 % Betametasol-Salbe gefolgt von viertägiger Anwendung einer steroidfreien Creme effektiver ist als die kontinuierliche Anwendung einer 1%igen Hydrocortison-Salbe für 7 Tage, insbesondere ob diese intermittierende Therapie mit einer geringeren Atrophie der Haut einhergeht. Untersucht wurden Kinder zwischen einem und 15 Jahren mit milder bis moderater Neurodermitis. Beurteilt wurden die Juckreizintensität, so genannter Scratch Score von 1–5, und die Hautdicke. Die Dauer der Studie betrug 18 Wochen.

Ergebnis: Die kurzfristige Anwendung eines potenten topischen Steroids (short burst) ist ebenso effektiv wie die kontinuierliche Anwendung von 1%iger Hydrocortison-Salbe. Es wurde jedoch bei der Kurzzeittherapie im Gegensatz zur konventionellen Therapie keine Verdünnung der Haut festgestellt. Die Kosten der Therapien waren etwa gleich.

Der wechselhafte schubweise Krankheitsverlauf der Neurodermitis erfordert allerdings weitere Therapieoptionen, besonders weil topische Steroide im Gesicht wegen möglicher Hautatrophie, Teleangiectasien und Hypertrichose sowie bei Kleinkindern im Windelgebiet wegen möglicher Resorption nicht angewendet werden können. Ein neues Therapiekonzept ist die topische Anwendung der Immunmodulatoren Tacrolimus und Pimecrolimus. Diese Makrolid-

Immunmodulatoren binden Calcium, Calcineurin und Calmodulin durch Eindringen in die T-Zellen und hemmen damit die Transkription von Zytokinen und die Aktivität der T-Zellen. In Salbenform (Protopic®) ist Tacrolimus seit April 2002 in Deutschland erhältlich. Studien (Phase III) haben deutliche Besserung nach einer Woche Anwendung bei Kindern und Erwachsenen gezeigt, die bei Langzeitbehandlung von 6–12 Monaten noch zunahm. Die systemische Absorption scheint gering zu sein. Hier sind aber noch Langzeitstudien erforderlich. Die Wirkung entspricht potenten topischen Steroiden. Es tritt aber keine Hautatrophie ein. Daher ist die Anwendung im Gesicht und im Windelbereich bei Kleinkindern möglich. Als Nebenwirkung kann ein Brennen der Haut auftreten, das allerdings bei zunehmender Besserung nachlässt.

Pimecrolimus (Elidel®), das kürzlich zugelassen wurde, ist mit der Wirkung von Tacrolimus vergleichbar. Untersuchungen an Säuglingen und Kleinkindern haben gezeigt, dass 70 % der Behandelten 6 Monate ekzempfrem blieben gegenüber nur 33 % unter herkömmlicher Therapie. Bei minimaler perkutaner Resorption konnten keine sonstigen relevanten Nebenwirkungen beobachtet werden. Ebenso wurde eine wesentliche Verlängerung des erscheinungsfreien Intervalls festgestellt. Die Kosten sind allerdings wesentlich höher als bei herkömmlicher Therapie mit topischen Steroiden (Protopic 0,1 % Salbe, 30 g, € 53,93; Elidel Creme 1 %, 30 g, € 49,32). Langzeiterfahrungen mit dieser neuen Therapieform liegen naturgemäß noch nicht vor.

Literatur

1. Thomas. KS, Armstrong S, Avery A et al.: Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with

FAZIT

Bei leichter bis moderater Neurodermitis ist die Kurzzeittherapie mit einem potenten topischen Steroid einer Daueranwendung von Hydrocortisonzubereitungen vorzuziehen, da sie bei gleicher Wirksamkeit nebenwirkungsärmer ist. Die topische Anwendung der Immunmodulatoren Tacrolimus bzw. Pimecrolimus kann als wesentlicher Fortschritt in der Therapie der Neurodermitis angesehen werden, insbesondere da damit eine risikoarme Therapie der Neurodermitis im Gesicht und bei Kindern im Windelbereich möglich ist.

mild or moderate atopic eczema. Brit Med J 2002; 324: 768–371.

2. Williams-Hywel C: New treatment for atopic dermatitis. Brit Med J 2002; 324: 1533–1534.

*Prof. Dr. med. Erich Landes
Kleukensweg 2
64297 Darmstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. T. Krieg, Köln.

Estradiolspiegel und Brustkrebsrisiko – zu beachten unter Behandlung mit Raloxifen?

Estradiol (E2) ist das wichtigste Estrogen der Frau und wird während der reproduktiven Lebenszeit vor allem in den Eierstöcken gebildet. Nach dem Sistieren der Eierstockfunktion (Menopause) findet es sich nur noch in geringen Mengen; es wird dann über Vorstufen wie Estron (E1) in verschiedenen Geweben wie Fettgewebe, Muskeln oder in der Leber produziert. Aufgrund des relativen Estrogenmangels kann es bekanntlich zu Ausfallserscheinungen wie klimakterischen und urogenitalen Beschwerden oder Postmenopausen-Osteoporose kommen, welche sich durch Wiederaufnahme des fehlenden Estradiols behandeln lassen.

Obwohl kein Nachweis besteht, dass das physiologische Estradiol Brustkrebs ursächlich auslösen kann, muss man aufgrund experimenteller und epidemiologischer Daten davon ausgehen, dass vorhandene maligne Zellen durch Estrogene zu weiterem Wachstum proliferiert werden können. Dabei zeigen experimentelle (eigene) Untersuchungen mit menschlichen Brustkrebszellen, dass dies dosisabhängig erfolgt, und zwar bereits bei Konzentrationen, wie sie physiologischerweise bei der Frau zu finden sind. Des Weiteren wurde in einigen Studien bereits nachgewiesen, dass die Höhe der E2-Konzentrationen mit dem Risiko von Brustkrebs postmenopausaler Patientinnen korreliert. Dabei ist anzunehmen, dass ein solches Risiko unabhängig von der (endogenen oder exogenen) Herkunft des Estradiols besteht.

Raloxifen (Evista®) ist der erste Vertreter der sog. SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), einer Substanzklasse, die anti-estrogen hinsichtlich der Wirkung auf die Brust, aber estrogen in anderen Geweben wirken soll. Raloxifen hat sich bisher allerdings nur wirksam in der Prävention osteoporotischer vertebraler Frakturen erwiesen, die derzeit einzige zugelassene Indikation. Wie bereits früher in AVP kommentiert (1), wurde dies in der MORE-Studie (Multi-

ple Outcomes of Raloxifen Evaluation) nachgewiesen, in der seit nunmehr über vier Jahren 7.705 postmenopausale Frauen mit 60 oder 120 mg Raloxifen/die im Vergleich zu Placebo randomisiert und doppelblind behandelt werden.

Bisherige Auswertungen dieser Studie weisen darauf hin, dass Raloxifen das Brustkrebsrisiko für estrogenpositive Tumore reduzieren kann. Im Zusammenhang mit der möglichen Abhängigkeit des Brustkrebsrisikos vom E2-Spiegel erscheint die Frage interessant, inwieweit diese wichtige Wirkungskomponente des Raloxifens durch E2-Spiegel variiert werden könnte. Besondere Bedeutung erhält diese Frage noch deshalb, weil in jüngster Zeit auch Studien mit der Kombination von Raloxifen und Estrogenen angefallen sind, um möglicherweise nicht nur Osteoporose, sondern andere Estrogenmangelerscheinungen wie klimakterische und urogenitale Beschwerden ohne ein Brustkrebsrisiko zu behandeln.

Zur Beantwortung dieser Frage erfolgte kürzlich eine weitere, spezielle Auswertung der MORE-Studie (2). Diesbezüglich bewertbar waren insgesamt 7.290 Frauen, für die vor Studienbeginn eine Bestimmung der E2-Konzentrationen in einem Zentrallabor durchgeführt wurde. Die beiden Raloxifen-Gruppen (60/120 mg/die) wurden für diese Auswertung gepoolt (n = 4.843) und nach vierjähriger Behandlung die Häufigkeit von Brustkarzinomen unter Stratifizierung nach E2-Spiegeln 0 bzw. < 1,4; 1,4–2,7 und > 2,7 pg/ml mit der Placebogruppe (n = 2.447) verglichen.

Drei Ergebnisse erscheinen wesentlich:

1. Unter Placebo mit zunehmenden E2-Spiegeln Anstieg des Brustkrebsrisikos, signifikant für E2 > 2,7 pg/ml mit 5facher Zunahme gegenüber Frauen mit nicht messbarem E2. Dies bedeutet absolut einen Anstieg von 4 Fällen (0,6% von 716) auf 26 Fälle (3% von 879).
2. Unter Raloxifen keine Zunahme der

Brustkrebshäufigkeit für alle gemessenen E2-Konzentrationen.

3. Dadurch im Vergleich zu Placebo relative Effektivität von Raloxifen umso höher, je höher E2-Spiegel: für Frauen mit E2 > 2,7 pg/ml ergab sich eine Reduktion des Risikos für ein Mammakarzinom um 76% (95% Konfidenzintervall: 0.53–0.88). In Absolutzahlen ausgedrückt war eine Reduktion von 26 Fällen (3% von 879 Frauen) unter Placebo auf 13 Fälle (0,7% von 1.171 Frauen) unter Raloxifen zu beobachten.

Wesentliche Einschränkungen hinsichtlich der Bewertung dieser Ergebnisse sind zu vermerken:

Die Korrelation mit dem Brustkrebsrisiko betrifft sehr niedrige E2-Konzentrationsbereiche, die mit den handelsüblichen E2-Kits (zumeist Enzymassays; Sensitivität: 5–20 pg/ml) nicht gemessen werden können. Verwendet wurde ein spezieller Forschungsskit (RIA), wobei genauere Angaben zur Spezifität wie auch Validierung, z.B. in Qualitätsringkontrollen, fehlen. Die Auswertung beruht auf einer einzigen Spiegelmessung. Des Weiteren kann aufgrund der langen Latenzzeit des Mammakarzinoms eine Vierjahresstudie nur den Effekt auf bereits bestehende Karzinome bewerten. Unter Hormonersatztherapie, bei der E2-Spiegel zumeist weit über 40 pg/ml erzielt werden, wurde für diese Behandlungszeiten keine Zunahme des Brustkrebsrisikos nachgewiesen.

Literatur

1. Mueck AO: Raloxifen zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose. AVP 2000; 3: 13–14.
2. Cummings SR, Duong T, Kenyon E et al.: Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifen. JAMA 2002; 287: 216–220.

Weitere Literatur auf Anfrage beim Autor

FAZIT

Mit den genannten wichtigen Einschränkungen hat diese weitere Auswertung der noch laufenden MORE-Studie hinsichtlich der drei wesentlichen Ergebnisse erhebliche klinische Relevanz:

Die Studie ist ein weiterer Hinweis, dass das Brustkrebsrisiko mit dem Estradiolspiegel korreliert, woraus gefolgert werden kann, dass man auch aus diesem Grunde eine Hormonersatztherapie möglichst niedrig dosieren sollte.

Raloxifen kann zumindest das Wachstum bestehender Mammakarzinome

hemmen; inwieweit eine kausale Prävention erfolgen kann, müssen Langzeitauswertungen ergeben. Raloxifen ist für diese Indikation derzeit nicht zugelassen.

Der diesbezügliche Nutzeffekt von Raloxifen könnte umso größer liegen, je höher die Estradiolspiegel liegen. Eine praktische Relevanz hat dies jedoch erst dann, wenn die Ergebnisse auch mit den hierzulande verfügbaren Estradiolassays, d.h. auch für höhere Konzentrationen, validiert werden können.

Zitate

Magnesiumsulfat halbiert das Risiko einer Eklampsie

Seit über 100 Jahren wird Magnesiumsulfat bei der Prä-Eklampsie eingesetzt. Bisher fehlten jedoch kontrollierte Studien, und eine theoretische Vorstellung, weshalb Magnesium helfen könnte, ist auch nicht vorhanden. Dies war der Ausgangspunkt für eine weltweite, mehr als 10.000 Frauen umfassende Untersuchung. Da die Prä-Eklampsie und Eklampsie in Entwicklungsländern wesentlich häufiger sind als in Ländern mit einer besseren medizinischen Versorgung, wurden Kliniken in lateinamerikanischen Ländern und in Südafrika in diese Studie besonders mit einbezogen.

Frauen, die im Rahmen dieser Doppelblindstudie Magnesiumsulfat bekamen, hatten ein um 58 % geringeres Risiko, an einer Eklampsie zu erkranken als Frauen der Placebogruppe. Auch die mütterliche Mortalität wurde etwa auf die Hälfte gesenkt.

Es kann somit jetzt keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die Magnesiumgabe wirksam ist. Nach Daten der Literatur ist sie auch wirksamer als Diazepam, Phenytoin und ein lytischer Cocktail. Die Autoren und der Kommentator weisen darauf hin, dass es sich um eine sehr preis-

werte Behandlung handelt, die sich auch Entwicklungsländer leisten können.

Literatur

1. Duley L et al. for the Magpie Trial Collaborative Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.
2. Sheth SS, Chalmers I: Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. *Lancet* 2002; 359: 1872–1873. Hö

Wirkung inhalativer Glukokortikoide auf die Knochendichte bei Frauen vor der Menopause

Eine Bostoner Arbeitsgruppe fand, dass in Abhängigkeit mit der täglichen Glukokortikoid-Inhalation die Knochendichten der Rippen und des Trochanters abnehmen. Dieser Effekt ließ sich jedoch nicht so eindeutig am Schenkelhals und der Wirbelsäule nachweisen. Sieht man sich die Daten im Einzelnen an, so erkennt man eine sehr starke

Streuung. Jedenfalls sollte dieser Befund an 109 Asthmatikerinnen zwischen 18 und 45 Jahren Anlass sein, bei Patientinnen mit schwerem Asthma und hohem Verbrauch an inhalativen Glukokortikoiden auf die Entwicklung einer Osteoporose zu achten (Therapieempfehlungen Osteoporose der AkdÄ in Vorbereitung).

Literatur

- Israel E. et al.: Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941–947. Hö

Digitalis – ein Beispiel für Irrtümer in der Medizin¹

Von Prof. Dr. med. Dr. jur. h. c. Fritz Scheler, Göttingen

In seiner Rektoratsrede 1959 bezeichnete der Internist Rudolf Schoen Digitalis als das „ideale Mittel für die Behandlung des versagenden Herzens“. Er verwies auf William Withering, der die Blätter des roten Fingerhuts (*Digitalis purpurea*) 1785 als harntreibendes Mittel in den Arzneischatz aufnahm. Withering wies aber schon auf die unterschiedliche Wirksamkeit und auch mögliche tödliche Nebenwirkungen von Digitalis hin. Dieses Dogma galt bis 1987, als das Ergebnis einer Konsensus-Studie formuliert wurde: „Es ist nicht mehr vertretbar, die Herzinsuffizienz ohne ACE-Hemmer zu behandeln“ (N Engl J Med 1987; 316: 429). Und: „Die Letalität der Herzinsuffizienz wurde durch Digitalis – zusätzlich zu ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Diuretika – nicht signifikant gesenkt, allerdings auch nicht gesteigert“ (nach Arzneiverordnungs-Report 2000, S. 419).

Es spricht nicht unbedingt für die kritische Beobachtung am Krankenbett, wenn über lange Zeiten (Jahrzehnte/Jahrhunderte) Fehleinschätzungen einer Therapie unbeanstandet bestehen konnten. Es liefert auch ein Beispiel dafür, wie sehr medizinische und ärztliche „Erfahrungen“ mit Skepsis beurteilt werden müssen.

Die Geschichte der Digitalisglykoside ist alt. Schon der Tübinger Arzt und Botaniker Leonhard Fuchs (1491–1565) hat die diuretischen und abführenden Wirkungen der Fingerhut-Extrakte 1542 beschrieben. Von ihm stammt auch die

Bezeichnung „Digitalis“. William Withering (1741–1799) wird als der Initiator der Digitalisbehandlung angesehen mit seiner 1785 veröffentlichten Arbeit „An account of the foxglove and some of its medical uses“.

Es ist interessant, dass diese Veröffentlichung im Jahre 1963 vollständig in Übersetzung herausgegeben und von Boehringer Mannheim an die Ärzteschaft verteilt wurde. In den 60er Jahren hatte die Digitalistherapie eine besondere Bedeutung in Deutschland. Nicht nur für die Behandlung der Herzinsuffizienz sollte Digitalis eingesetzt werden, von manchen Kardiologen (z.B. Reindell, Freiburg) wurde Digitalis sogar für die körperliche Leistungssteigerung empfohlen. Patienten über 40 Jahre, die sich einer Operation unterziehen mussten, erhielten nicht selten zur „Prophylaxe“ Digitalis verordnet.

Nachdem in den 50er Jahren chemisch reine Substanzen verfügbar waren, ließen sich auch klinische Studien mit definierten Wirkstoffen durchführen, die nicht nur die therapeutische Wirkung zeigen, sondern auch der Dosisfindung dienen sollten. „Unser Bestreben, in der Herztherapie exakt dosierbaren Reinglykosiden den Vorzug zu geben, veranlasste uns zu einer eingehenden klinischen Prüfung“, so formulierten wir in einer 1956 veröffentlichten Arbeit (Voigt G, Scheler F: Klinische Erfahrungen mit Digoxin: Deut Med Wochenschr 1956: 233–245). Wir hatten insgesamt 54 Patienten mit einem reinen Digoxinpräparat behandelt und meinten, eine ausreichende Wirkung in einem Dosisbereich von 0,125 bis 0,5 mg gefunden zu haben.

Bei der viele Jahre späteren Durchsicht dieser Veröffentlichung war nicht zu übersehen, dass die Besserungen vor allem einhergingen mit einer deutlichen Senkung der Herzfrequenz bzw. einer

Beseitigung von Herzrhythmusstörungen. Nach vielen Jahren war zu fragen, ob nicht allein die Beseitigung der bei allen Patienten bestehenden Tachykardie bzw. tachykarden Rhythmusstörungen, also die oft ausgeprägte Frequenzsenkung, die entscheidende therapeutische Wirkung war, d.h. ein eher extrakardialer Effekt der Digitalistherapie. Solche Überlegungen haben wir zunächst nicht angestellt. Kasuistische Beobachtungen hätten schon damals nachdenklich machen müssen. So wurde eine deutliche Besserung bei einem Patienten erreicht, bei dem es mit einer „Sättigungsdosis“ von 3,3 mg Digoxin während der ersten 5 Behandlungstage zu einer Senkung der Herzfrequenz von 160/min und einem Pulsdefizit auf eine durchschnittliche Frequenz von 80/min ohne Pulsdefizit kam. Bei einem anderen Patienten mit Herzinsuffizienz bei einer lange bestehenden Hypertonie gelang es, durch „Saftfasten“ eine Kammerfrequenzsenkung von 120/min auf 85/min zu erreichen, die anschließend verabreichte Digoxindosis von 2,5 mg über 5 Tage führte zu einer beinahe bedrohlichen Frequenzsenkung auf 60/min. Kein Zweifel besteht auch heute noch daran, dass Digitalis die Herzfrequenz senken und damit die Voraussetzung schaffen kann, dass das Herz ökonomischer arbeitet. Aber über welchen Mechanismus wird diese Frequenzsenkung erreicht?

Wir nahmen eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel an, wofür tierexperimentelle Beobachtungen durchaus sprechen konnten. Zweifel an einer direkten Digitaliswirkung auf den Herzmuskel hätte man freilich aufgrund einer auch von uns durchgeführten Untersuchung haben können: Nach intravenöser Injektion von C¹⁴-markiertem Lanatosid C beim Hund war die Glykosidaufnahme des Herzmuskels schon nach 3 min beendet, d.h. dass eine anhaltende und fortlaufende Glykosidanreicherung im

¹ Dieses Manuskript erstellte der frühere langjährige Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Professor Dr. med. Dr. jur. h. c. Fritz Scheler wenige Wochen vor seinem plötzlichen Tod. Es war besprochen, dass diese Arbeit in diesem Heft der AVP veröffentlicht werden sollte. Prof. Scheler hatte dann aber keine Möglichkeit mehr, die Arbeit endgültig zu redigieren. Da wir die darin enthaltenen Gedanken aber für grundsätzlich wichtig halten, veröffentlichen wir diese Arbeit in einer von uns redaktionell bearbeiteten Form und glauben, damit in seinem Sinne zu handeln.

Herzmuskel offenbar nicht besteht. Die Arbeit wurde ohne Beanstandung in einer renommierten Zeitschrift aufgenommen (Arch Exp Path Pharmacol 1962; 244: 117–144). Der Hauptautor war H. J. Bretschneider, dazu gehörten noch weitere Mitarbeiter aus der Nuklearmedizin, Pathologie, Pharmakologie und Labormedizin. Als junger Mitarbeiter aus einem pharmakologischen Institut kommend, gehörte ich auch dazu.

Die mit großem experimentellem Aufwand erhobenen Befunde, die in der Zusammenfassung deutlich beschrieben wurden, hätten eigentlich nachdenklich machen müssen hinsichtlich der damals vorherrschenden Lehrmeinung, dass Digitalis direkt und zwar anhaltend auf den Herzmuskel einwirkt und somit die Herzarbeit verstärkt. Aber man hätte ein Dogma gestört. Bei einem späteren Symposium hatte ein, wenn nicht der führende Kardiologe (Grosse-Brockhoff, Düsseldorf) in einer Diskussion sehr apodiktisch gefordert, dass man bei schwer beherrschbarer Herzinsuffizienz so viel wie möglich (bis zum Erbrechen) Digitalis-Präparate verabreichen müsse (K. Graef: Probleme der klinischen Prüfung von herzwirksamen Glykosiden, Steinkopff 1968).

Trotz dieser von unserer eigenen Arbeitsgruppe bereits 1962 erhobenen experimentellen Befunde bekam die Digitalistherapie zunächst Aufwind, da chemisch exakt definierbare Präparate verfügbar wurden und damit die Dosierung genauer werden konnte. Dazu kam, dass der Einfluss auf den Elektrolythaushalt unter der Therapie überwacht werden konnte und damit die Digitalistherapie sicherer wurde.

Obwohl wir bei jeder Digitalisbehandlung strikt auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt achteten, mussten wir aber trotzdem feststellen, dass es zu Digitalisintoxikationen kam, die wir zunächst nicht erklären konnten. Erst eine Beobachtung bei einer jungen Frau half weiter, bei der es trotz Erhöhung der Digitalisdosierung nicht zu dem erwünschten Abfall der Herzfrequenz kam, vielmehr kam es mit jeder Dosissteigerung zu einer weiteren Steigerung der

Herzfrequenz. Wir mussten also feststellen, dass die therapeutische Digitaliswirkung in einen toxischen Bereich abglitt. Die Lösung fanden wir auf einmal: Bei dieser Patientin bestand eine Niereninsuffizienz. Die Serum-Kreatininwerte waren während des stationären Aufenthaltes ständig angestiegen. Plötzlich kamen wir auf die Idee, dass es mit der Niereninsuffizienz zu einer Ausscheidungsstörung von Digitalis und damit zu einer Kumulation kommen könnte. Die Patientin hatte Celadigal® eingenommen, ein relativ kurz wirkendes, vorwiegend renal ausgeschiedenes Digitalisglykosid.

Eine Nachfrage bei einem der führenden Pharmakologen, der zudem einen Handbuchartikel über Digitalis verfasst hatte, war enttäuschend: Er machte uns klar, dass bei Verabreichung eines Medikamentes von wenigen Milligramm – 0,25 bis 0,5 mg – im Organismus nach der Verteilung in den Körperflüssigkeiten und Organen höchstens noch Blutkonzentrationen im Bereich weniger Mikrogramm vorhanden sein könnten.

Wir untersuchten nun retrospektiv 29 Patienten mit Niereninsuffizienz und fanden bei einer üblichen Dosierung eine ausgeprägte Kumulation in folgender Reihenfolge: Strophanthin > Digoxin > Lanatosid C. Keine Zeichen der Kumulation fanden sich bei Digitoxin. Unsere Befunde versuchten wir in einer Arbeit in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift zu veröffentlichen. Die eingereichte Arbeit blieb fast ein Jahr bei dem Herausgeber liegen. Erst als im Augustheft 1965 des American Journal of Medicine (JAMA) eine Arbeit von Doherty et al. erschien, wurde im Septemberheft auch unsere Arbeit veröffentlicht (Scheler F, Wigger W, Höffler D, Quellhorst E: Steigerung der Digitalis-toxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion. Deut Med Wochenschr 1965; 37: 1614–1620). Aufgrund unserer Beobachtungen wiesen wir darauf hin, dass bei Niereninsuffizienz durch die „kurz wirkenden“ Substanzen Strophanthin und Digoxin mit Intoxikationen zu rechnen ist, wenn die Dosis nicht deutlich vermindert wird. Unter Digitoxin war hingegen nicht mit einer Kumulation zu

rechnen, wenn die übliche Dosis eingenommen wurde.

Bald entzündete sich eine heftige Diskussion daran, ob die relativ kurz wirkenden, kurz steuerbaren, allerdings bei Einschränkung der Nierenfunktion stärker kumulierenden Digoxine bevorzugt werden sollten gegenüber Digitoxin. Dieses hat allerdings den Nachteil, dass bei Überdosierungen die Wirkung nur langsam abnimmt, während Intoxikationen durch Überdosierungen bei Digoxin relativ rasch abklingen.

Es gab unter den Experten fast weltanschauliche Auseinandersetzungen über die Wahl des geeigneten Digitalisglykosides. Bei der Entscheidung in der Praxis spielte „Aufklärung“ vonseiten der betroffenen Pharmafirmen eine wesentliche Rolle. Zahlreiche Symposien und Fortbildungsveranstaltungen wurden von den jeweils beteiligten Firmen durchgeführt, um ihr Produkt durchzusetzen. Dabei haben sich die Firmen Beiersdorf und Boehringer Mannheim besonders engagiert. Noch 1985 – also fast 10 Jahre nach Beginn der Auseinandersetzung – nahmen die Digoxine Novodigal® und Lanitop® in der Verordnungshäufigkeit unter allen Arzneimitteln Rang 1 und 2 ein, während Digitoxin in Digimerck® nur auf Platz 12 kam (Arzneiverordnungs-Report 1985).

Die Situation veränderte sich im nächsten Jahrzehnt beinahe dramatisch. Die Digitalis-Präparate wurden nur noch zurückhaltend verordnet. Im Arzneiverordnungs-Report 1998, der über die Verordnungshäufigkeit des Jahres 1997 Auskunft gibt, waren Novodigal® auf Rang 21, Digimerck® auf Rang 34 und Lanitop® sogar auf Rang 67 zurückgefallen. Diese Tendenz setzte sich kontinuierlich fort: 1999 Novodigal® Rang 25, Digimerck® Rang 41 und Lanitop® Rang 107.

Bemerkenswert ist, dass eine Änderung der Therapiegewohnheiten nicht schlagartig erfolgte. Seit Mitte der 80er Jahre traten die ACE-Hemmer an die Stelle von Digitalis in der Behandlung der Herzinsuffizienz (siehe oben). Aber nur ganz allmählich setzte sich in der Praxis

dieses neue Konzept durch. Dies ist vielleicht ein generelles Problem. Neue Therapieverfahren, und das wird auch für neue diagnostische Verfahren zu gelten haben, brauchen Zeit, um eine breite Anerkennung zu finden. Im Frühjahr 2001 sagte ein junger Assistenzarzt einer großen städtischen Klinik, der drei Jahre vorher die Universität verlassen hatte: „Wir wenden Digitalis nicht mehr an, in der Stadt gibt es noch einige ältere Kollegen, die Digitalis dazu verordnen“.

Einer besonderen Erwähnung bedarf die Strophanthintherapie bei Herzinsuffizienz. Auf einer offiziellen Fortbildungsveranstaltung der Bundesärztekammer im Rahmen einer Fortbildungswoche in Badgastein propagierte der Fortbildungsbeauftragte der Bundesärztekammer nicht nur das unzweifelhaft wirksame, intravenös verabreichte Strophanthin, sondern er propagierte auch die orale Anwendung, obwohl nur 5% resorbiert werden.

Strophanthin blieb bis in die 90er Jahre bei älteren Ärzten in Gebrauch, ja viele ließen sich Strophanthin selbst spritzen. Wie häufig bei intravenösen Injektionen verbanden Patienten (und Ärzte) damit eine besondere Wirkung: persönlicher Kontakt, es wirkt schnell, der Arzt setzt sich für mich direkt ein. In gewisser Weise gilt dies auch für die i.m.- oder s.c.-Injektionen, die oft von Patienten direkt gewünscht und gefordert werden, obwohl nachweisbar die orale Verabreichung den gleichen Effekt hat. Von dem bekannten Internisten Friedrich von Müller (1858–1941) soll die Aussage stammen: „Es bleibt ein Hang zur Mystik, der tief im Wesen des menschlichen Gemüts liegt, auch heute noch mit der Tätigkeit des Arztes vielfach verbunden. Jeder Arzt wird so ein therapeutischer Enthusiast“.

Nicht nur die Behandlung mit ACE-Hemmern setzte sich erst allmählich durch, unerwünschte – tatsächliche oder vermeintliche – Wirkungen wurden überbewertet. Einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der Herzinsuffizienz und der Hypertonie brachten die Diuretika: 1959 Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid (Esidrix®), Chlortalidon (Hygroton®), 1962 Furosemid (Lasix®).

Nicht ohne Weiteres, vor allem nicht schnell und zügig, fanden diese neuen Möglichkeiten ihren Platz in der Therapie. Noch 1967 hörte man von einer medizinischen Autorität (F. Grosse-Brockhoff) auf einem wissenschaftlichen Symposium: „Auch ich habe den Eindruck,

dass die Herzinsuffizienz heutzutage oft ungenügend mit Digitalis und überreichlich mit Diuretika behandelt wird“. Wieder einmal ein Beispiel, wie Autoritäten den Fortschritt verzögern können. Die Praktiker hatten es inzwischen sogar vom Pharmareferenten besser erfahren!

FAZIT

Aus meinen Darlegungen ziehe ich den Schluss:

1. Autoritäten und Spezialisten können sich von Vorurteilen nicht lösen, ihre Aussagen sollten besonders kritisch aufgenommen werden.
2. Experimentelle Untersuchungsergebnisse ebenso wie klinische Studien verlangen eine von den Autoren unabhängige Beurteilung.
3. Die Umsetzung neuer Behandlungsstrategien in die Praxis erfolgt nur mit großer Verzögerung.
4. Die pharmazeutische Industrie kann die Verordnung ihrer jeweiligen Präparate vor allem durch unterschiedlich strukturierte „gesponserte“ Veranstaltungen steuern.
5. „Meinungsträger“ lassen sich unter den renommierten Vertretern des jeweiligen Arbeitsgebietes leicht finden, wenn eine „Zusammenarbeit“ mit der Industrie etabliert wurde.

6. Man hat sich damit abzufinden, dass es in allen Bereichen – vor allem auch in der Therapie – keine letzten Wahrheiten geben kann, weshalb eine ständige Auseinandersetzung mit eigenen Erfahrungen und mit den tatsächlichen bzw. vermeintlichen neuen Entwicklungen eine unaufhebbare Notwendigkeit bleiben muss. Neue Konzepte müssen sich gegenüber Standardverfahren prüfen lassen.

„Die Praxis verlangt Wissen, d. h. aber, sie ist genötigt, das jeweils verfügbare Wissen wie ein Abgeschlossenes und Gewisses zu behandeln“ (H.-G. Gadamer: Über die Verborgenheit der Gesundheit).

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. E. Quellhorst, Hannoversch Münden. Weitere redaktionelle Arbeiten übernahm Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin.

Nachwort

In einigen Gesprächen, die der Herausgeber mit Prof. Scheler über diese Darlegungen führte, betonte er, wie wichtig ihm folgender grundsätzlicher Aspekt sei: Jeder Arzt erlebt täglich, dass ein Medikament bei dem einen Patienten so und bei dem anderen ganz anders wirkt. Vor diesem Phänomen stehen oder standen wir ratlos und achselzuckend. Mit der hier beschriebenen Entdeckung, dass renal ausgeschiedene Digitalisglykoside bei Niereninsuffizienten viel stärker wirken als bei Nierengesunden, war

zum ersten Mal eine patientengebundene Eigenschaft entdeckt worden, die das oben beschriebene Phänomen erklärt. Inzwischen sind wir zuversichtlich, in nächster Zukunft zu einer besser auf den individuellen Patienten zugeschnittenen Therapie zu kommen (Stichworte: HLA-System, Cytochrom-P450-System u. a.). 1962 selbst am Beginn dieses Weges gestanden zu haben, darauf war Fritz Scheler – und sicher zu Recht – ein wenig stolz.

Hö

Zur Wirkung von Digitalis aus heutiger Sicht möchten wir unser Fachmitglied Prof. Dr. med. K. Wink zu Wort kommen lassen.

Der therapeutische Wert des Digitalis aus heutiger Sicht

Einen gewissen Stellenwert hat Digoxin auch heute noch. So ist es sehr wohl indiziert, wenn eine Tachykardie infolge rascher Überleitung von Vorhofflimmern behandelt werden muss, um durch eine Frequenzsenkung eine hämodynamische Verbesserung zu erzielen. In der RADIANCE-Studie hat sich gezeigt, dass das Absetzen von Digoxin mit einem vermehrten Auftreten von Beschwerden, Verringerung der Leistungsfähigkeit und Verschlechterung der Lebensqualität einherging. Die erfolgreichen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II, Hy-C) wiesen in der Basistherapie Digitalis auf.

In der DIG-Studie erhielten 6.800 Herz-

insuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus randomisiert entweder oral 1-mal täglich 0,25 mg Digoxin (modifiziert nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Nierenfunktion) oder Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie mit Diuretika und ACE-Hemmern. In dieser Studie mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3 Jahren wurde zwar die Gesamtmortalität nicht beeinflusst (34,8% bzw. 35,1% in der Digoxin- bzw. Placebogruppe), jedoch nahm die Hospitalisierungsrate (Verschlechterung der Herzinsuffizienz) signifikant ab (11,6% vs 13,2%), allerdings um den Preis, dass in der Digoxin-Gruppe signifikant häufiger tödliche Arrhythmien, Tod durch eine koronare Herzerkrankung, Bradyarrhythmien, Low-output-Syndrom bzw. ein operativer Eingriff am Herzen auftraten. Man muss allerdings in Frage stellen, ob die Aussagekraft (Power) dieser Studie ausreichend ist, und es ist nicht auszuschließen, dass evtl. eine weitere Studie doch ergibt, dass Digoxin eine Senkung der Gesamtmortalität bewirkt.

Prof. Dr. med. K. Wink
Victor-Kretz-Straße 11
77723 Gengenbach

FAZIT

Die Wertschätzung der Digitalistherapie war in der Vergangenheit weit überzogen, hier ist F. Scheler absolut zuzustimmen. Von einer vollständigen Unwirksamkeit wird man jedoch nicht sprechen dürfen. Schließlich aber muss die Frage nach Nutzen und Risiko gestellt werden. Hier ist an die häufigen Digitalisintoxikationen und Bradyarrhythmien zu denken, insbesondere wenn renal ausgeschiedene Substanzen wie Digoxin gegeben werden und eine sich verändernde Nierenfunktion nicht bemerkt wird. Wir neigen heute eher dazu, das Risiko höher als den Nutzen einzuschätzen.

Oseltamivir (Tamiflu®) zur Therapie und Prophylaxe der „Grippe“

Mit Oseltamivir ist seit Herbst 2002 nach Zanamivir (Relenza®) der zweite Neuraminidase-Hemmer zur Therapie und Prophylaxe der Influenza verfügbar. Beide Arzneistoffe hemmen die Neuraminidasen, die an der Oberfläche des Virus lokalisiert und für die Freisetzung der Viruspartikel notwendig sind. Oseltamivir verhindert so das Ablösen replizierter Viren von der Oberfläche infizierter Zellen und damit die Ausbreitung der Infektion. Spätestens 36 Stunden nach Infektionsbeginn sollten Neuraminidase-Hemmer eingenommen werden. Die Therapie verkürzt die Dauer einer influenzabedingten Infektion um etwa ein bis zwei Tage.

Während Zanamivir viermal täglich inhaliert werden muss, wird Oseltamivir zweimal täglich oral verabreicht. Oseltamivir ist zugelassen als Therapeutikum bei Erwachsenen und Kindern ab dem

ersten Lebensjahr sowie als Prophylaktikum nach Kontakt mit Erkrankten (Postexpositionsprophylaxe) für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren. Ferner besteht eine Zulassung für eine mehrwöchige saisonale Prophylaxe gegen Influenza A und B, wenn ein Mangel an geeignetem Impfstoff besteht und eine Pandemie ausbricht. Zur Prophylaxe reicht eine einmal tägliche Gabe aus.

Wirksamkeit in der Therapie von Influenza-Infektionen

Ein direkter Wirksamkeitsvergleich mit Zanamivir oder Amantadin oder mit anderen prophylaktischen Maßnahmen wie einer Grippeimpfung liegt bislang nicht vor. Die Wirksamkeit von Oseltamivir in der Behandlung von gesunden erwachsenen Patienten unter 65 Jahren und Kindern, bei denen während einer Grippesaison influenzaähnliche Symp-

tome auftraten, ist durch kontrollierte Studien belegt. Oseltamivir verkürzt die Dauer einer vornehmlich durch Influenza A bedingten Infektion um 30 bis 36 Stunden, wenn die Therapie innerhalb von 36 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen wurde. Bei Kindern traten weniger Folgeerkrankungen auf, die einer antibiotischen Therapie bedurften, insbesondere akute Mittelohrentzündungen (28% unter Placebo, 17% unter Verum). Bei älteren und Hochrisikopatienten mit chronischen kardialen oder respiratorischen Erkrankungen ist die Wirksamkeit einer Oseltamivir-Therapie bisher nicht nachgewiesen.

Wirksamkeit in der Prophylaxe von Influenza-Infektionen

Oseltamivir vermindert das Auftreten einer Influenza-Infektion sowohl pro-

phylaktisch nach Kontakt mit einem Grippekranken als auch nach mehrwöchiger Prophylaxe in einer Grippesaison. In Abhängigkeit von Inzidenz und Beginn der prophylaktischen Gabe traten zwischen 75 % und 100 % weniger Influenza-Infektionen auf (NNT zwischen 14 und 200). Bei einer beginnenden Influenza-Epidemie erhielten 548 ältere gebrechliche Heimbewohner mit einem Durchschnittsalter von 81 Jahren sechs Wochen lang entweder täglich 75 mg Oseltamivir oder Placebo. 80 % der Patienten waren zu Beginn der Saison gegen Grippe geimpft worden. Im Ergebnis zeigten 0,4 % in der Oseltamivir-Gruppe gegenüber 4,4 % in der Placebo-Gruppe eine laborbestätigte Influenza. Bemerkenswert ist, dass außer einem einzigen Patienten in der Placebo-Gruppe alle Erkrankten gegen Grippe geimpft waren. Auch Folgeerkrankungen wie Mittelohrentzündungen, Sinusitiden, Bronchitiden sowie Pneumonien traten in der Placebo-Gruppe häufiger (2,6 %) als in der Oseltamivir-Gruppe (0,4 %) auf. Ergänzend zur Grippeimpfung kann Oseltamivir daher zur saisonalen Prophylaxe bei einer Pandemie eingesetzt werden. Auch wenn durch einen relevanten Antigenshift ein ausreichender Schutz der Grippeimpfung nicht gewährleistet ist, wäre ein Einsatz sinnvoll.

Unerwünschte Wirkungen und virale Resistenz

Auf der Datenbasis von mehr als 7.000 behandelten Patienten in klinischen Studien erscheint eine Therapie mit Oseltamivir sicher zu sein. Schwer wiegende unerwünschte Wirkungen oder Normalwertabweichungen der Laborparameter waren unter Oseltamivir nicht häufiger als unter Placebo. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Oseltamivir trat in keiner Studie ein Todesfall auf. Übelkeit und Erbrechen waren unter Oseltamivir etwa zwei- bis dreimal so häufig wie bei Placebo-Gabe. Resistenzen sind niedrig und bislang nur in bis zu 4 % der Fälle beschrieben worden im Vergleich mit bis zu 30 % unter einer Amantadin-Therapie.

Kosten

Im Vergleich mit den Behandlungskosten bei Amantadin, den Kosten einer Gripeschutzimpfung und einer Therapie mit Zanamivir sind die Kosten für die Prophylaxe oder Therapie mit Oseltamivir höher. Eine fünftägige Therapie mit Oseltamivir (2 × tgl. 75 mg oral) ist mit 34,70 € etwa 17 % teurer als eine fünftägige Therapie mit Zanamivir (29,74 €; 4 × tgl. inhalativ) und fünffach teurer als eine empfohlene zehntägige Therapie mit Amantadin (ca. 6,50 €; 2 × tgl. 100 mg oral). Die sechswöchige saisonale Prophylaxe mit Oseltamivir kostet rund 145 €, eine Grippeimpfung ca. 10,50 €.

Hinweis

Dieser Artikel erscheint in gekürzter Fassung. Die ausführliche Version und das Literaturverzeichnis können auf der AkdÄ-Homepage www.akdae.de abgerufen oder über die Geschäftsstelle angefordert werden.

*PD Dr. med. Stephanie Lärer
Institut für Experimentelle und
Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

Redaktionelle Anmerkung

Das Zweite Deutsche Fernsehen brachte im Januar zur Hauptsendezeit eine vom Arzneimittelhersteller gesponserte „Informationssendung“ zu Neuraminidasehemmern. Die dort dargestellten Informationen zur medikamentösen Therapie der Grippe waren durchaus objektiv. Die Sinnhaftigkeit einer solchen Sendung muss dennoch bezweifelt werden, da die überwiegende Anzahl der Erkältungskrankheiten eben keine echte Grippe ist,

FAZIT

Oseltamivir ist aufgrund seiner oralen Verabreichung eine Bereicherung der verfügbaren Behandlungsstrategien in der Prophylaxe und Therapie der Infektion mit Influenza-Virus A und B. Es stellt keinen Ersatz für die Grippeimpfung dar. Nachgewiesen ist der Nutzen insbesondere für grippekranken, ansonsten gesunde Kinder und Erwachsene. Freilich beträgt die Abkürzung der Krankheitsdauer im Schnitt gerade einmal 1½ Tage, und auch das nur, wenn die Therapie zu einem sehr frühen Zeitpunkt einsetzt. Bei Kindern treten weniger Folgeerkrankungen, wie z. B. akute Mittelohrentzündungen, auf. Ein bedeutender Nutzen von Oseltamivir zeigt sich in der Postexpositionsprophylaxe oder auch der saisonalen Prophylaxe der Influenza ergänzend zur Grippeimpfung. Angesichts der hohen Therapiekosten muss der Einsatz mit den bisherigen Standardtherapien und auch mit einer einfachen Symptomlinderung durch übliche Hausmittel verglichen werden. Bevor eine Empfehlung insbesondere auch bei Grippegeimpften gegeben werden kann, sind Kosten-Nutzen-Analysen in prospektiven kontrollierten Studien notwendig.

bei den Patienten aber Erwartungshaltungen an eine neuartige und kostenträchtige Therapie ausgelöst werden. Diese müssen durch die niedergelassenen Kollegen entsprechend abgewehrt werden oder es wird eben doch dem Verschreibungsdruck stattgegeben, ein Vorgang, der dem Hersteller nur gelegen sein kann. Schade, dass die öffentlich-rechtlichen Medien sich von den pharmazeutischen Konzernen so vor den Karren spannen lassen.

Neue Arzneimittel 2002

RL	Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Bewertung
5	Anakinra	Kineret	Rheumatoide Arthritis	A
5	Oxaprozin	Danoprox	Chronische Polyarthrit	C
5	Parecoxib	Dynastat	Postoperative Schmerzen	C/D
7	Ebastin	Ebastel	Allergische Rhinitis	C
10	Ertapenem	Invanz	Ambulant erworbene Pneumonie	B
10	Oseltamivir	Tamiflu	Therapie/Prophylaxe der Influenza	B
10	Tenofovir disoproxil	Viread	HIV-Infektion	A
10	Valganciclovir	Valcyte	CMV-Retinitis	B
17	Bosentan	Tracleer	Pulmonale Hypertonie	A
20	Fondaparinux	Arixtra	Thromboembolieprophylaxe	A
21	Caspofungin	Caspofungin MSD	Aspergillose	A
21	Voriconazol	Vfend	Aspergillose	B
27	Olmesartan	Olmotec, Votum	Hypertonie	C
28	Tiotropium	Spiriva	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	B
51	Peginterferon alfa-2a	Pegasys	Hepatitis C	C
61	Eletriptan	Relpax	Migräne	C
67	Bimatoprost	Lumigan	Glaukom	C
67	Travoprost	Travatan	Glaukom	C
71	Ziprasidon	Zeldox	Schizophrenie	C
86	Arsentrioxid	Trisenox	Akute Promyelozyten-Leukämie	A
86	Bexaroten	Targretin	Kutanes T-Zell-Lymphom	A
86	Tegafur	UFT	Kolorektales Karzinom	B
86	Temoporfin	Foscan	Platteneithelkarzinom	A

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Quelle: Vortrag von Prof. Fricke, Köln, anlässlich des Therapie-Symposiums 2002 der AkdÄ am 30. 10. 2002 in Bad Nauheim

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke
 Klinikum der Universität zu Köln
 Institut für Pharmakologie
 Gleueler Straße 24, 50924 Köln

Bimatoprost (Lumigan®) – ein neues Antiglaukوماتosum

Seit März 2002 ist in Deutschland das Antiglaukوماتosum Lumigan® (Wirkstoff: Bimatoprost 0,3 mg/ml) zugelassen. Es handelt sich um ein synthetisches Analogon natürlich vorkommender Prostanamide, die aus dem endogenen Membranlipid Anandamid unter Beteiligung von Cyclooxygenase 2 (COX-2) biosynthetisiert werden. Es ahmt die Wirkungsweise dieser Prostanamide nach und zeigt deshalb eine starke augeninnendrucksenkende Wirkung. Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass

der uveosklerale Abfluss ähnlich wie bei dem Prostaglandinanalogen-Prodrug Latanoprost deutlich verbessert wird. Hauptverantwortlich für die Wirkung soll aber wie bei den Cholinergika die Abnahme des trabekulären Abflusswiderstandes um etwa 30 % sein.

Damit stellt Bimatoprost eine neue Generation drucksenkender Medikamente dar, ohne dass die Pharmakologie der Zielrezeptoren bisher geklärt ist. Die Senkung des Augeninnendruckes (IOD)

hält nach Einzelgabe von Bimatoprost mindestens 24 Stunden an. In einer 30-Tage-Studie konnte bei einmal täglicher Anwendung gegenüber Latanoprost eine bessere IOD-Kontrolle im Tagesverlauf erzielt werden. Im 24-Stunden-Druckprofil wurden in einem hohen Prozentsatz sehr niedrige Zieldruckwerte erreicht. Im Sechsmontatsvergleich mit der zweimal täglichen Gabe von Timolol brachte die einmal tägliche Anwendung von Bimatoprost bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck eine signifi-

kant stärkere mittlere Senkung des IOD gegenüber den Ausgangswerten. So wurde unter einmal täglicher Therapie mit Bimatoprost im Monat 6 bei 63,9% der Patienten ein intraokularer Druck von ≤ 17 erreicht, in der Timolol-Gruppe nur bei 37,3% der Patienten.

Bimatoprost verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil und wird allgemein gut vertragen. Häufigste unerwünschte Wirkung ist wie bei Latanoprost die Hyperämie der Bindehaut. Weitere Nebenwirkungen sind Wimpernwachstum und Veränderungen der Irispigmentierung, jedoch nach bisherigen Erkenntnissen weniger häufig als bei Latanoprost.

Lumigan® wird in 3-ml-Fläschchen abgegeben und ist mit einem Preis von 28,08 €

billiger als das vergleichbare Präparat des Wirkstoffes von Latanoprost (Xalatan®: 29,85 €/2,5 ml). Als erste Wirksubstanz einer neuen Stoffklasse stellt Bimatoprost eine wertvolle Ergänzung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten für die Glaukombehandlung dar. Aufgrund der Verbesserung des uveoskleralen und trabekulären Abflusses steht es dabei besonders in Konkurrenz zu den Prostaglandinen (Latanoprost) und den Cholinergika und kann als Ergänzung zu den kammerwassersekretionshemmenden β_1 -Blockern, den Carboanhydrasehemmern und den α_2 -Antagonisten (teilweise) angesehen werden.

Literatur

Literaturverzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle oder www.akdae.de erhältlich.

*Prof. Dr. med. Hans Gert Struck
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der MLU Halle-Wittenberg
Magdeburger Str. 8, 06097 Halle*

FAZIT

Bimatoprost ist ein neuer Wirkstoff für die lokale Glaukombehandlung. Sein drucksenkender Effekt beruht auf der Verbesserung des trabekulären und uveoskleralen Abflusses und ist Vergleichspräparaten mindestens ebenbürtig.

Bimatoprost hat ein akzeptables Sicherheitsprofil, muss nur einmal täglich appliziert werden und ist etwas billiger als das bisher verfügbare Latanoprost. Es ist in der Mono- und Kombinationstherapie des Glaukoms einsetzbar.

Amifostin: Nutzen, Risiko, Kosten

Begleitwirkungen der antineoplastischen Chemotherapie und der Radiotherapie können das Befinden der Patienten kurz- oder langfristig erheblich beeinträchtigen, Dosis und Dauer der Therapie nachteilig vermindern, gelegentlich sogar das Leben bedrohen und wiederum erhebliche therapeutische Bemühungen verursachen. Es wurden daher in der Tumorthherapie spezifische Medikamente entwickelt, welche verschiedene Chemotherapie- und Radiotherapiebedingte Toxizitäten reduzieren. Idealerweise erwartet man von einem derartigen Medikament, dass es die therapiebedingten Begleitwirkungen mindert, ohne den zytotoxischen Effekt der Tumorthherapie zu beeinflussen. Das Ergebnis wäre eine größere therapeutische Breite des Zytostatikums.

Ein Beispiel für derartige Substanzen ist die organische Thiophosphatverbindung Amifostin (Ethyol®) der Essex Pharma (1). Sie wurde Ende der 80er Jahre für die klinische Krebstherapie interessant, nachdem sie bereits in den 50er Jahren am Walter-Reed-Forschungsinstitut der Streitkräfte der Vereinigten Staaten entwickelt wurde, um Soldaten vor möglichen Strahlenschäden zu schützen. Amifostin ist ein Prodrug, das durch die Zellmembranständige alkalische Phosphatase zum aktiven freien Thiol dephosphoryliert wird. Das Thiol fängt Radikale ab, die durch die Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Platinderivaten und Alkylanzien sowie durch die Einwirkung ionisierender Strahlen entstehen, wirkt bei der Reparatur von DNA-Schäden mit und verhindert die Alkylierung von Nukleinsäuren. Zusätzlich

wirkt Amifostin auch der Komplexbildung von Cisplatin an der DNA entgegen. Dieses Medikament wirkt vorwiegend präventiv, bevor der zelluläre Schaden durch die Chemotherapie oder Radiotherapie eingetreten ist. Sowohl tierexperimentell als auch beim Einsatz am Menschen wurde keine verminderte Wirksamkeit der zytostatischen Therapie nachgewiesen.

Klinische Studien ergaben, dass Amifostin die kumulative Cisplatin-assoziierte Nephrotoxizität bei Patienten mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, anderen Keimzelltumoren und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen reduzieren kann. Es gibt auch aus klinischen Studien Hinweise auf eine Verminderung des Infektionsrisikos im Zusammenhang mit einer Zytostatika-bedingten Neutropenie.

Eine multidisziplinäre Expertengruppe der American Society of Clinical Oncology analysierte und bewertete die bisher vorliegenden Daten und kam zu folgenden evidenzbasierten Empfehlungen zur Anwendung des Amifostin im Zusammenhang mit der Chemotherapie (2):

- Amifostin kann zur Verhinderung der Nephrotoxizität bei Patienten, die mit Cisplatin behandelt werden, empfohlen werden.
- Der Einsatz von Amifostin kann erwogen werden zur Reduktion von Neutropenie-bedingten Komplikationen bei Patienten, die mit Alkylanzien behandelt werden. Da jedoch klinische Studien fehlen, die die Aufrechterhaltung der Dosisintensität der Chemotherapie begründen, sollte als Alternative zur Gabe von Amifostin eine Dosisreduktion der Chemotherapie erwogen werden.
- Die gegenwärtig vorliegenden Daten reichen nicht aus, um Amifostin zur Verhinderung einer Thrombozytopenie im Rahmen einer Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen oder Carboplatin zu empfehlen.
- Dies gilt auch für den routinemäßigen Einsatz des Amifostin zur Verhinderung einer Cisplatin-assoziierten Neurotoxizität oder Ototoxizität und einer Paclitaxel-assoziierten Neurotoxizität.

Die empfohlene Dosis beträgt 910 mg/m² Körperoberfläche und wird als 15 Minuten dauernde intravenöse Infusion 30 Minuten vor der Chemotherapie appliziert.

Aus Studien bei Kopf-Hals-Tumoren geht hervor, dass Amifostin eine radio-protective Wirkung mit Verminderung der äußerst unangenehmen Folgen wie Xerostomie, Mukositis und Dysphagie entfaltet. Es wird deshalb der Einsatz von Amifostin bei Patienten, die eine fraktionierte Radiotherapie in der Kopf-Hals-Region erhalten, zur Verminderung der Xerostomie empfohlen. Jedoch reicht die vorhandene Datenlage nicht aus, auch gegenwärtig bereits eine Empfehlung als Prophylaxe zur Verhinderung der strahlenbedingten Mukositis auszusprechen. Als Begleitthe-

rapie zur Radiotherapie wird Amifostin in einer Dosis von 200 mg/m²/Tag als intravenöse Injektion über 3 Minuten 15 bis 30 Minuten vor jeder Fraktion der Radiotherapie empfohlen.

Unter den Nebenwirkungen des Amifostin dominieren Hypotonie, charakterisiert als vorübergehender Abfall des systolischen Blutdrucks, sowie Übelkeit und Erbrechen. Die Applikation von Amifostin erfordert eine sorgfältige kurzfristige Überwachung des Patienten. Der Blutdruck muss alle 3 bis 5 Minuten während der 15 Minuten dauernden Infusion gemessen werden. Bei signifikantem Druckabfall wird die Applikation sofort unterbrochen. Dann normalisiert sich der Blutdruck wieder innerhalb weniger Minuten. Empfohlen wird, dass sich der Patient in liegender Position befindet und Elektrolytlösungen erhält. Übelkeit und Erbrechen sind in der Regel von mäßiger Ausprägung, dennoch sollten alle Patienten vor Verabreichung von Amifostin Antiemetika erhalten.

Gegenwärtig lässt sich die Frage, ob Amifostin aufgrund seines protektiven Einflusses in der Lage ist, die Dosis von Zytostatika und damit die Remissionsraten zu erhöhen und möglicherweise das Überleben der Patienten zu verlängern, nicht beantworten.

An Therapiekosten errechnen sich im Rahmen einer alle 3 Wochen verabreichten Chemotherapie, ausgehend von einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,75 m², bei einer Gesamtdosis von 1600 mg ca. 950 € pro Zyklus. Im Rahmen einer Radiotherapie mit 30 Einzelbestrahlungen und einer Dosis von 350 mg pro Bestrahlung muss man mit Kosten von ca. 1050 € rechnen.

Literatur

1. Plosker GL: Amifostine protects a broad range of normal tissues from chemotherapy- and radio-therapy-associated toxicity. *Drugs Therapy Perspectives* 2001; 17, 21.
2. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C et al.: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the

use of chemotherapy and raditherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333–3355.

*Prof. Dr. med. Peter Drings
Ruprecht-Karls-Universität
Thoraxklinik der LVA Baden
Amalienstraße 5, 69126 Heidelberg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Berlin.

FAZIT

Amifostin ist in der Lage, gesunde Gewebe vor dem toxischen Einfluss von Zytostatika zu schützen, ohne deren antineoplastischen Effekt zu beeinträchtigen. Protektive Wirkungen wurden beschrieben bezüglich der Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Knochenmarkstoxizität im Rahmen einer zytostatischen Behandlung. Für diese Begleitwirkungen einer antineoplastischen Chemotherapie gibt es gegenwärtig bereits ein weites Spektrum supportiver Maßnahmen. Deshalb und auch wegen seiner Nebenwirkungen und des relativ hohen Preises hat sich Amifostin bisher als Ergänzung zur Chemotherapie nicht allgemein durchsetzen können. Empfohlen wird sein Einsatz gegenwärtig aber bereits bei der Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren zur Verminderung des Risikos einer Xerostomie, wenn zu erwarten ist, dass beide Parotiden funktionell erheblich beeinträchtigt werden.

Ertapenem (Invanz®)

Mit der Marktzulassung von Ertapenem ist die Gruppe der Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) um ein parenteral anwendbares und lang wirksames (1 β -Methyl-)Carbapenem erweitert worden, welches nur einmal täglich verabreicht werden muss. Es ist zugelassen zur Behandlung intraabdomineller Infektionen, ambulant erworbener Pneumonien und akuter gynäkologischer Infektionen.

Das antibakterielle Wirkspektrum ähnelt Imipenem und umfasst alle Anaerobier, viele grampositive und gramnegative Erreger. Jedoch werden einige Problemkeime und typische Erreger nosokomialer Infektionen wie *Pseudomonas aeruginosa*, Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme und *Acinetobacter* – häufige Erreger, für welche Carbapeneme sonst indiziert sind – nicht erfasst. Darüber hinaus ist Ertapenem nicht wirksam gegen bestimmte *Enterococcus*-Arten (*E. faecalis*, *E. faecium*) und *Staphylococcus epidermidis*. Gegen Pneumokokken wirkt es vergleichbar gut wie Meropenem. Klinische Vergleichsstudien bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen konnten zeigen, dass die einmal tägliche Injektion der Standarddosis von 1g Ertapenem der 6-stündlichen Gabe der Kombination von Piperacillin und Tazobactam gleichwertig ist. Bei der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien ergaben sich im Vergleich zur intravenösen Gabe von Ceftriaxon (1g/d) keine therapie-relevanten Unterschiede in den Ansprechraten, der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Das Präparat zeichnet sich durch eine Verteilung im Extrazellulärraum (ca. 20 % des Körpergewichtes), eine hohe Proteinbindung (85–95 %) und eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 4 h aus, welche die tägliche Einmalgabe ermöglichen. Die Metabolisierung erfolgt durch Hydrolyse des β -Lactamringes unabhängig vom Arzneimittel-metabolisierenden, mikrosomalen CYP450-Enzymsystem. Ertapenem wird etwa zu 50 % als Metabolit renal ausgeschieden. Arzneimittelinteraktionen sind bislang nicht bekannt geworden und kaum zu erwarten, da Ertapenem zusätzlich weder Substrat noch Modulator des P-Glykoproteins ist. Da Carbapeneme in der Lage sind, den Valproinsäure-Spiegel zu senken, sollte dieser kontrolliert werden. Dosisanpassungen bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sind nicht erforderlich. Die fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Alter unter 18 Jahre (hier liegen keine Erfahrungen vor) und Überempfindlichkeit auf Carbapeneme stellen Kontraindikationen dar. Die Anwendung in der Schwangerschaft erfordert eine entsprechende Nutzen-Risiko-Abwägung. Ertapenem geht in die Muttermilch über.

Die prinzipielle Möglichkeit der intramuskulären Applikation könnte zukünftig auch für die ambulante Anwendung bei komplizierten Mischinfektionen der Weichteilgewebe Bedeutung erlangen. Ertapenem erreicht das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin und Piperacillin/Tazobactam nicht. Nach bisher vorliegenden Daten kann Ertapenem jedoch als mögliche Alternative zu den Cepha-

losporinen der 3. Generation in der Initialtherapie schwerer, ambulant erworbener Mischinfektionen angesehen werden. Der praktische Stellenwert von Ertapenem ist noch unsicher, der Preis liegt zwischen Rocephin® (Ceftriaxon) und Zienam® (Imipenem/Cilastatin). Die HWZ von 4 h ermöglicht die einmal tägliche Gabe und vereinfacht so das Therapieregime.

Dr. med. Ralf Regenthal
Prof. Dr. med. habil. R. Preiß
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät,
Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam.

FAZIT

Ertapenem (Invanz®) ist ein breitwirksames, parenterales Carbapenem-Antibiotikum, das infolge seiner HWZ von 4 h nur einmal am Tage gegeben werden muss. Es erreicht das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin (Zienam®) und Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) aber nicht und ist in diesem Punkte eher dem Ceftriaxon (Rocephin®) vergleichbar, das seinerseits eine doppelt so lange HWZ von 8 h hat. Vorteile gegenüber altbewährten Antibiotika sind also nicht erkennbar – weder im Spektrum noch (leider) im Preis.

Risperidon zur Rezidivprophylaxe der Schizophrenie

Schizophrene Psychosen nehmen nicht selten einen chronischen Verlauf mit entsprechenden gravierenden psychosozialen Folgen. Rezidive insbesondere mit konsekutiver stationärer Wiederaufnahme sind die entscheidenden sozioökonomischen Belastungen. Für Individuum und Gesellschaft ist deshalb die Rezidivprophylaxe mit Neuroleptika/Antipsychotika von eminenter Bedeutung.

In einer US-amerikanischen Langzeitstudie wurden in den Jahren 1996–1998 365 chronisch schizophrene Patienten randomisiert ein Jahr lang doppelblind prospektiv entweder mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon oder dem Standardneuroleptikum Haloperidol ambulant behandelt. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 4,9 mg Risperidon versus 11,7 mg Haloperidol täglich. Bei Studienende waren 25,4% der mit Risperidon behandelten und 39,9% der mit Haloperidol behandelten Patienten wiedererkrankt. Das Rezidiv führte bei knapp der Hälfte der Patienten zur erneuten Hospitalisation. Die Rezidivrisikoschätzung nach Kaplan-Meier lag bei 34% für Risperidon versus 60% für Haloperidol. In der Risperidon-Gruppe zeigte sich während des Studienjahres eine leichtgradige klinische Besserung, unter Haloperidol war dies nicht festzustellen. Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen nahmen bei den neuroleptisch vorbehandelten Patienten unter Haloperidol weiter zu, unter Risperidon kam es zu einer Reduktion. Antiparkinson-Medikamente wurden bei mit Haloperidol behandelten Patienten doppelt so häufig verordnet. Das Körpergewicht nahm unter Risperidon durchschnittlich um 2,3 kg zu, unter Haloperidol kam es nur zu einer Gewichtsabnahme von im Durchschnitt 0,73 kg.

Diese Studie ist ein weiterer Beleg für die Vorteile so genannter atypischer Neuroleptika, speziell hinsichtlich eines geringeren Rezidivrisikos im Vergleich zur Behandlung mit konventionellen/typischen Neuroleptika.

Kritisch ist bei der Studie anzumerken, dass in beiden Behandlungsgruppen eine hohe Abbruchrate von ca. 50 % vorlag. Weniger als die Hälfte der Patienten gehörten zur weißen Rasse. Da die Compliance offenbar vergleichbar war, bleibt die Ursache des günstigeren Abschneidens von Risperidon hinsichtlich tatsächlich besserer Wirksamkeit oder besserer Verträglichkeit letztlich ungeklärt. Wünschenswert sind weitere Studien zur Wirksamkeit atypischer Neuroleptika, insbesondere über einen längeren Zeitraum.

Aus der gerade in Deutschland wichtigen pharmakoökonomischen Sicht ist anzumerken, dass die Tagestherapiekosten von 5 mg Risperidon bei rund 8 Euro liegen, von 12 mg Haloperidol bei ca. 70 Cent. Dieser immense Kostenunterschied könnte angesichts der unterschiedlichen Rezidivraten insbesondere durch die Einsparungen hoher Rehospitalisierungskosten kompensiert werden. Im Einzelfall kann folgendes Procedere erwogen werden:

Trotz der deutlich höheren Medikationskosten sollten auf Haloperidol eingestellte Patienten dann auf ein Atypikum wie zum Beispiel Risperidon umgestellt werden, wenn es unter Haloperidol in relativ kurzen Intervallen zu Rezidiven

(insbesondere mit Rehospitalisierung) kommt bzw. beeinträchtigende extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen unter Haloperidol zu verzeichnen sind.

Literatur

1. John G, Csernansky JG, Mahmoud R et al.: A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346, 16–22.

*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Laux
Bezirksklinikum Gabersee
Fachkrankenhaus für Psychiatrie,
Psychotherapie und Neurologie
Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn*

FAZIT

In einer Doppelblindstudie wurden chronisch Schizophrene ein Jahr lang mit Risperidon oder Haloperidol rezidivprophylaktisch behandelt. Mit Risperidon behandelte Patienten zeigten eine signifikant niedrigere Rezidivrate und Vorteile bezüglich Wirksamkeit und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, nahmen aber an Gewicht zu. Die Abbruchrate war in beiden Gruppen gleich.

Lornoxicam (Telos®)

Lornoxicam (Telos®) ist ein zur symptomatischen Kurzzeittherapie bei aktivierter Arthrose (Osteoarthritis) und zur symptomatischen Behandlung bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritiden) zugelassenes nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR).

Wirkprinzip

Lornoxicam ist ein NSAR aus der Oxycamgruppe mit analgetischer, anti-

inflammatorischer und antipyretischer Wirkung. Über eine Hemmung der Cyclooxygenase unterbricht es die Prostaglandinsynthese und verhindert so die Bildung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren.

Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 90–100% und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert. Die Plasma-

proteinbindung liegt bei 99 %, die mittlere HWZ ist mit 3 bis 5 Stunden relativ kurz. Lornoxicam wird hepatisch metabolisiert und zu gleichen Teilen renal und enteral eliminiert.

Wichtige Kontraindikationen

Kinder unter 18 Jahren, Schwangerschaft, Stillzeit, Blutungen, Blutgerinnungsstörungen, Thrombozytopenien, Ulzera des Gastrointestinaltraktes, schwere Herzinsuffizienz, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Interaktionen

Mit zahlreichen Medikamenten bestehen Wechselwirkungen, die hier nicht alle genannt werden können. Cimetidin hemmt den Abbau, Interaktionen mit Ranitidin oder Antacida treten nicht auf. Wechselwirkungen mit Protonenpumpenhemmern wurden bislang nicht beschrieben. Da Lornoxicam die Thrombozytenaggregation reversibel hemmt und die Blutungszeit verlängert, müssen bei einer Kombination mit Arzneimitteln, die eine Blutungsneigung bewirken, engmaschige Blutgerinnungskontrollen erfolgen. Die Wirkung oraler Antikoagulantien kann verstärkt (Warfarin) oder abgeschwächt (Phenprocoumon) werden. Lornoxicam reduziert die Wirkung vieler Antihypertonika und Diuretika. Bei Kombination mit kaliumsparenden Diuretika kann der Kaliumspiegel ansteigen. Durch Erhöhung ihrer Plasmakonzentrationen verstärkt Lornoxicam die Wirkung von Digoxin und Sulfonylharnstoffen.

Nebenwirkungen

Lornoxicam zeigt die typischen Nebenwirkungen eines NSAR. Am häufigsten sind gastrointestinale Störungen, gefolgt von unerwünschten Wirkungen an ZNS und Haut. Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion scheint gering zu sein.

Lornoxicam im Vergleich mit anderen Medikamenten

Bei der Behandlung der aktivierten Arthrose und der rheumatoiden Arthritis konnte hinsichtlich der Wirksamkeit

und Verträglichkeit keine Überlegenheit gegenüber Diclofenac oder Naproxen gezeigt werden. Weiterhin wurde Lornoxicam bei chronischen und akuten Schmerzen mit gängigen NSAR und Opioiden verglichen. Es war den Vergleichssubstanzen hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit jeweils ebenbürtig oder leicht überlegen. Für keine dieser Indikationen erfolgte jedoch bisher die Zulassung.

Dosierung und Kosten

8 bis höchstens 16 mg/d p.o. in 2–3 Dosen. Eine Tablette mit 8 mg entspricht einem Suppositorium mit 12 mg. Die maximale Wirkung tritt nach 7 bis 14 Tagen ein. Die Tageshöchstosis ist bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion auf 12 mg zu reduzieren. Die Tagestherapiekosten betragen derzeit für Lornoxicam 12 mg (3 x 4 mg) bzw. 16 mg (2 x 8 mg) ca. 0,87 € bzw. 1,01 €, für Naproxen 1000 mg (2 x 500 mg) ca. 1,21 € und für Diclofenac 150 mg (3 x 50 mg) ca. 0,30 €.

Literatur

Auf Anfrage bei den Autoren

Uta Schomburg, Ärztin
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Institut für Klinische Pharmakologie
Zentralkrankenhaus Sankt-Jürgen-
Straße
28205 Bremen

FAZIT

Telos (Lornoxicam) ist als 4 mg-/8 mg-Filmtablette bzw. als 12 mg-Zäpfchen in Deutschland zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung der aktivierten Arthrose und symptomatischen Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Bei diesen Indikationen ist es mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar, diesen aber nicht überlegen. Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit könnte es Vorteile bei erhöhtem Kumulationsrisiko bieten, z.B. bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion. Entsprechende Studien hierzu fehlen jedoch bislang. Wegen der relativ hohen Kosten und der unzureichenden Erfahrung mit dieser Substanz empfiehlt sich Lornoxicam bei den zugelassenen Indikationen nicht als Standardtherapie.

Tiotropiumbromid (Spiriva®)

Bei Tiotropium (Spiriva®) handelt es sich um das von Ipratropium (z.B. Atrovent® oder Bestandteil von Berodual®) her bekannte Prinzip der Anwendung von inhalativen Anticholinergika als Bronchodilatoren und Medikamente der ersten Wahl bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Tiotropium ist ein neuer Wirkstoff, der in der Wirkstärke dem Ipratropium überlegen ist und aufgrund der besonderen Pharmakokinetik nur einmal täglich inhaliert werden muss.

Tiotropium blockiert selektiv muskarinerge M3- und M1-Rezeptoren und vermeidet damit die bei einem Teil der Patienten durch unselektive M-Rezeptoren-Blockade ausgelöste paradoxe Bronchokonstriktion. Die ca. 100fach langsamere Dissoziation aus seinen Rezeptorbindungen ist die Grundlage für die im Vergleich zu Ipratropium erheblich längere Wirkdauer, welche auch die Besserung der Lungenfunktion über Nacht sicherstellt.

Tiotropium verbessert die Lungenfunktion, die Dyspnoe und die körperliche Belastbarkeit der Patienten insbesondere nach längerer Anwendung stärker als Ipratropium. Bei mäßiger und schwerer COPD ist unter Behandlung mit Tiotropium auch der Bedarf an zusätzlichen Beta₂-Sympathomimetika stärker rückläufig als mit Ipratropium.

Das belegen die Ergebnisse aus randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudien, welche über 1.400 Patienten mit stabiler COPD, einem mittleren Alter von 65 Jahren und einem Jahr Behandlungsdauer mit Tiotropium einschlossen. Im Vergleich zur bisherigen Therapie mit Ipratropium wurden sowohl akute Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte als auch die mittlere Verweildauer der stationären Behandlung um 30–50 % verringert und die Lebensqualität der Patienten spürbar gebessert. Die Standarddosierung von 18 µg täglich über Pulverinhalator (Handyhaler®) inhaliert scheint sicher und effektiv zu sein. Die unerwünschten Wir-

kungen sind in Spektrum und Intensität mit Ipratropium vergleichbar, wenn auch die typische Mundtrockenheit prozentual häufiger angegeben wird (10–16 % vs 10 %). Wesentliche systemische anticholinerge Wirkungen traten bislang nicht auf. Die Behandlungskosten (1,85 €/Tag) liegen jedoch im direkten Vergleich zu Atrovent® oder auch dem Kombinationspräparat Berodual® nahezu doppelt so hoch.

Literatur

1. Casaburi R et al.: A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217–224.
2. Vincken W et al.: Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–217.
3. van Noord et al.: A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289–294.

*Dr. med. Ralf Regenthal
Prof. Dr. med. habil. R. Preiß
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät,
Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. D. Ukena, Homburg/Saar.

FAZIT

Tiotropium stellt eine Weiterentwicklung des bekannten Therapieprinzips Ipratropium dar. Die einfache Anwendung, die lange Wirkdauer und bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Ipratropium können zur Verbesserung der Therapie der COPD beitragen. Der Nachweis der besseren klinischen Wirksamkeit sollte aber in weiteren Langzeitstudien bestätigt werden, bevor eine Empfehlung für diese Substanz ausgesprochen werden kann. Insbesondere sind weitere Vergleichsuntersuchungen mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika notwendig. Die Therapie mit Tiotropium ist fast doppelt so teuer wie die mit Ipratropium.

Ziprasidon (Zeldox®) – ein neues atypisches Antipsychotikum

Seit Mai 2002 ist mit Ziprasidon (Zeldox®) ein weiteres atypisches Antipsychotikum in Deutschland zugelassen. Es teilt mit anderen modernen Antipsychotika die Eigenschaften einer verhältnismäßig geringen Affinität zu D₂-artigen Rezeptoren sowie einer ausgeprägt antiserotonergen Wirkung. Beide Faktoren werden derzeit als Ursache für niedriggradige extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (EPMS) bei erhaltener antipsychotischer Wirkung diskutiert. Im anti-5HT₂/D₂-Verhältnis ähnelt Ziprasidon dem Prototyp des atypischen Antipsychotikums Clozapin. Darüber hinaus besitzt Ziprasidon eine Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-inhibierende Wirkung, welcher man zusammen mit einem 5HT_{1A}-

Agonismus einen anxiolytisch-antidepressiven Effekt zuschreibt.

In klinischen Studien zeigt sich Ziprasidon in der Behandlung der Produktivsymptomatik als gleich wirksam wie Haloperidol. Weiterhin besteht eine signifikante Wirksamkeit auf Negativ-Symptome. Die EPMS-Rate lag mit 5 % betroffener Patienten vergleichsweise niedrig. Sitzunruhe (Akathisie) war nicht häufiger als unter Behandlung mit Placebo. Auch im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika scheint Ziprasidon ein günstiges Nebenwirkungsprofil zu haben. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen sind Kopfschmerzen bei 22 % der Patienten (Pla-

cebo: 16 %) gefolgt von Müdigkeit, Schwindel und gastrointestinalen Beschwerden. Hervorzuheben ist, dass keinerlei signifikante Prolactin-Erhöpfung gefunden wird, wie dies bei etlichen anderen atypischen Antipsychotika der Fall ist.

Es kommen praktisch keine Gewichtserhöhungen vor, was metabolisch günstig ist und die Patienten von der Erscheinung her nicht weiter stigmatisiert. Dagegen können Veränderungen des QT_c-Intervalls ausgeprägter sein als bei Vergleichsprodukten. Sie betragen durchschnittlich 20,3 ms, erreichen aber nicht das Ausmaß von Thioridazin oder des vom Markt genommenen Sertindols.

Insgesamt ist Ziprasidon ein mit wenig EPMS verbundenes neues Antipsychotikum, das eine nachgewiesene Wirksamkeit gegen Positiv- und Negativ-Symptomatik besitzt, ohne dass einschränkende Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder Prolactin-Erhöhung zu beobachten sind. In dieser Hinsicht stellt Ziprasidon eine wünschenswerte Erweiterung im Spektrum der atypischen Antipsychotika dar. Preislich liegt es bei einer empfohlenen Tagesdosierung von 80–160 mg/d mit ca. 5–10 € im üblich hohen Rahmen der atypischen Antipsychotika. Ziprasidon ist neben der oralen Form auch als i.m.-Formulierung zur Akuttherapie erhältlich.

*Dr. med. I. Vernaleken,
Prof. Dr. med. L.G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8,
55131 Mainz*

FAZIT

Ziprasidon ist ein atypisch wirkendes Antipsychotikum mit Wirksamkeit auf Positiv- und Negativ-Symptome und mit nach bisher vorliegenden Daten günstigem Nebenwirkungsprofil (praktisch keine Gewichtszunahme oder Prolactin-Erhöhung). Bei kardialen Risiko-Patienten sollte die mögliche Verlängerung des QTc-Intervalls berücksichtigt werden. Die Kosten der Therapie bewegen sich mit 5–10 € im üblichen hohen Rahmen der atypischen Antipsychotika. Die Auswahl eines geeigneten Neuroleptikums wird durch die Einführung dieser Substanz nicht vereinfacht. Zurückhaltung ist zunächst empfohlen.

Fondaparinux (Arixtra®) – ein neues subkutanen Antithrombotikum

Das Pentasaccharid Fondaparinux-Natrium (Arixtra®) ist ein synthetisch hergestelltes Antithrombotikum auf der Basis des von Heparin bekannten Prinzips der Hemmung des Faktors Xa. Auf der Suche nach dem kleinsten Molekül, das noch eine Antithrombin-III-vermittelte Faktor-Xa-Hemmung auslöste, stieß man im Heparin-Molekül auf ein Pentasaccharid, das inzwischen als Antithrombin-III-Bindungsstelle des Heparins bezeichnet wird. Fondaparinux-Natrium ist somit ein Bestandteil des Heparins und hat eine relative Molekülmasse von 1.728 Da, bindet nicht an Plättchen-Faktor IV und führt deshalb wohl auch zu keiner massiven Thrombozytenaktivierung.

Während niedermolekulare Heparine den Faktor Xa etwa 4fach stärker hemmen als den Faktor IIa, hemmt Fondaparinux-Natrium 700-mal stärker den Faktor Xa, während es den Faktor IIa völlig unbeeinflusst lässt. Wie die besser bekannten Heparine wirkt das Pentasaccharid aber nur bei balancierten Antithrombin-Spiegeln.

In der Gebrauchs- und Fachinformation findet sich als Anwendungsgebiet die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen. Als Gegenanzeigen finden sich aktive klinisch relevante Blutungen, eine akute Endokarditis, schwere Nierenfunktionsstörungen sowie eine Überempfindlichkeit gegen Pentasaccharide. Als Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme wird auch die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II) genannt. Fondaparinux stellt deshalb mo-

mentan aufgrund der Studienlage keine zugelassene Alternative zur Behandlung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II dar.

Aus klinischer Sicht bleibt abzuwarten, inwieweit die Eliminationshalbwertszeit von 17 Stunden bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion das Blutungsrisiko erhöht. Die Anfangsdosis sollte 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs subkutan injiziert werden, was aus klinischer und praktischer Sicht einen großen Vorteil darstellt.

*Prof. Dr. med. U. T. Seyfert
Universität des Saarlandes
Abt. f. Hämostaseologie
Haus 75, 66421 Homburg/Saar*

FAZIT

Fondaparinux ist ein wirksames Pentasaccharid, das allein den Faktor Xa hemmt, woraus sich ein direkter antithrombotischer Effekt herleiten lässt. Seine HWZ von 17 h (unfraktioniertes Heparin 1 h, niedermolekulares Heparin bis 3 h) ermöglicht die einmal tägliche Gabe. Die postoperative Initialdosis muss als praktischer Vorteil angesehen werden. Dem steht der vergleichsweise hohe Preis von 16 €/Tag entgegen. Wenn auch in der isolierten Darstellung des eigentlichen Wirkprinzips des Pentasaccharids ein Fortschritt gesehen werden kann, so muss doch der klinische Vorteil außerhalb des orthopädischen Krankengutes durch weitere Studien belegt werden.

Hyperkaliämie durch ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker – auch bei Dialysepatienten

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) durch ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker kann insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten zu einer Hyperkaliämie führen. Trifft dies auch für Dialysepatienten zu, bei denen ja kaum noch Tubulusepithelien vorhanden sind, auf die eingewirkt werden könnte?

In einer Studie (1) wurde bei 251 Dialysepatienten über 6 Monate prospektiv das Auftreten eines Serumkaliums über 5,5 mmol/l in der Wochenmitte vor der nächsten Dialyse untersucht. 71 Patienten erhielten ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorenblocker. Die Kontrollgruppe bestand aus 180 Patienten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Resturinausscheidung, Diabetes oder Komedikation. Die Kontrollgruppe wurde jedoch häufiger gegen ein höheres Kalium (3 mmol/l gegenüber 1,5 oder 2 mmol/l) dialysiert.

Die Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie war in der RAS-blockierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe wesentlich höher (211 gegenüber 156 Episoden pro Beobachtungszeitraum; korrigierte odds ratio 2,2). Das Risiko für anurische Patienten gegenüber denen mit Restausscheidung war verdreifacht (276 gegenüber 91 Episoden pro Beobachtungszeitraum; korrigierte odds ratio 3,0). Die Risikoerhöhung durch ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker war also bemerkenswerterweise unabhängig davon, ob die Patienten eine Restausscheidung hatten oder nicht. Dies spricht dafür, dass die Blockade des RAS nicht nur die Kaliumausscheidung durch die Nieren, sondern auch die durch den Darm wirkungsvoll hemmt. Leider wurde nicht untersucht, wie oft es zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien kam. Diese treten in der Regel am Wochenanfang auf, nicht – wie hier untersucht – in der Wochenmitte.

Literatur

1. Knoll GA et al.: Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002, 112; 110–114.

*Dr. med. Michael Zieschang
DialyseCentrum Alicepark
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt*

FAZIT

Die Studie fordert zu erhöhter Aufmerksamkeit bei Dialysepatienten auf, die mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorenblockern behandelt werden. Sie zeigt, dass die unter Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems lange bekannte Kaliumretention nicht allein auf einer Beeinflussung des Tubulus- sondern auch des Darm-Epithels beruht.

Tödliche allergische Vaskulitis nach Celecoxib

Celecoxib (Celebrex®) ist ein COX-2-selektives nichtsteroidales Antirheumatikum, das häufig zur Behandlung der Arthritis eingesetzt wird. Die Autoren beschreiben einen 52-jährigen Patienten, der wegen einer Zervikobrachialgie mit 200 mg Celecoxib/Tag behandelt wurde. Acht Tage nach Beginn der Behandlung entwickelte er ein Exanthem. Celecoxib wurde abgesetzt. Der Patient wurde mit 40 mg Prednison behandelt. Drei Tage später entwickelten sich Durchfall, hohes Fieber, Kreislaufversagen und eine ausgeprägte Hautnekrose. Dann kam es zu einer metabolischen Azidose, erhöhtem Laktat, einer

Rhabdomyolyse, einer Hämolyse, einer disseminierten intravaskulären Gerinnungsneigung sowie Nieren- und Leberversagen. Die Hautbiopsie zeigte eine ausgeprägte thrombotische Vaskulitis. Eine Sepsis konnte ausgeschlossen werden. Der Patient verstarb acht Tage später an Multiorganversagen. Bei der Autopsie fanden sich eine nekrotisierende Gastritis und Ileoenterokolitis sowie fokale Nekrosen der Trachea und des Pankreas. Die schweren Hautveränderungen waren bedingt durch eine diffuse Thrombose von kleinen Gefäßen in der Haut. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwi-

schen der Einnahme von Celecoxib und dieser allergischen Reaktion.

Wir verweisen auch auf die Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 15. 11. 2002 „Aus der UAW-Datenbank: Anaphylaktoide Reaktionen unter Coxiben“.

Literatur

Schneider F, Meziani F, Chartier C et al.: Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002; 359: 852–853.

Prof. Dr. med. H.-C. Diener, Essen

Noch einmal: Hydroxyethylstärke kann die Nierenfunktion verschlechtern

Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion und/oder Exsikkose können auf Hydroxyethylstärke-Infusionen (HES) mit Verschlechterung der Nierenfunktion oder gar einem akuten Nierenversagen reagieren (1). Bei Kreatininwerten über 2,0 mg/dl ist die Gabe kontraindiziert. Die Nierentubuli scheinen durch HES geschädigt zu werden (2), wie ist jedoch unklar. Auch bei hirntoten Patienten kommt es immer wieder zu einer Nierenfunktionsverschlechterung im Zusammenhang mit der Gabe von HES (3). Dies alles ist seit langem bekannt.

Wegen der guten Volumenwirkung, der Verbesserung der Mikrozirkulation im Schock und des relativ geringen Preises wird HES jedoch häufig zum Volumenersatz in der Intensivmedizin verwendet. Gerade schwerkranke Intensivpatienten haben jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion zu entwickeln.

Französische Autoren gingen deshalb der Frage nach, ob HES bei schwerer Sepsis das Risiko für ein akutes Nierenversagen erhöht (4). Auf drei Intensivstationen wurden 129 Patienten mit schwerer Sepsis randomisiert entweder mit 6%iger Hydroxyethylstärke oder 3%iger Gelatinelösung behandelt. Die

Schwere der Erkrankung und die Vorbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten waren in beiden Gruppen gleich. Primäre Endpunkte waren akutes Nierenversagen, definiert als Verdoppelung der Kreatininkonzentration gegenüber dem Ausgangswert, oder die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. 27 von 65 Patienten der HES- und 15 von 64 Patienten der Gelatine-Gruppe entwickelten ein akutes Nierenversagen ($p=0,018$). Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie war annähernd gleich (13 von 65 bei HES, 11 von 64 bei Gelatine).

Beatmung und Gabe von vasoaktiven Substanzen waren weitere Risikofaktoren für ein Nierenversagen. Großzügige Volumengabe vor Studieneinschluss war protektiv wirksam.

Literatur

1. AkdÄ: Nochmals: „Vorsicht bei Hämodilutionstherapie mit Hydroxyethylstärke (HES)“. Dt Ärztebl 1993; 90: B-2454–2455.
2. Dehne MG et al.: Einfluss von Hydroxyethylstärke-Lösung auf die Nierenfunktion bei operativen Intensivpatienten. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997; 32: 348–345.

3. Citanowa ML et al.: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. Lancet 1996; 348: 1620–1622.

4. Schortgen F et al.: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomized study. Lancet 2001; 357: 911–916.

*Dr. med. M. Zieschang
Dialyse Centrum Alicepark
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt*

FAZIT

Bei Patienten mit hohem Risiko für ein akutes Nierenversagen, d.h. allen schwerkranken Patienten mit Volumenmangel, sollte die Gabe von Hydroxyethylstärke vermieden werden. Kristalloide Lösungen und Vermeidung von intravasalem Volumenmangel können die Nieren schützen.

Prolongierte Erektion bei Kombination von Sildenafil (Viagra®) und Dihydrocodein

Englische Autoren berichten über zwei Patienten, die wiederholt 100 mg Sildenafil (Viagra®) einnahmen und danach die gewünschte Erektion erzielten. Diese verschwand post coitum prompt. Beide Patienten erhielten wegen Verletzungen als Schmerzmittel Dihydrocodein, was auch gut half. Es kam aber zu prolongierten Erektionen, wenn sie zusätzlich Sildena-

fil angewendet hatten, die erst ca. 4 Stunden nach der Ejakulation abklangen. Eine befriedigende Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht gegeben werden.

Den Referenten erstaunt, dass die behandlungsbedürftigen Schmerzen die Patienten nicht von den genannten Aktivitäten abhielten.

Literatur

Goldmeier D; Lamba H: Prolonged erections produced by dihydrocodeine and sildenafil. Brit Med J 2002; 324: 1555.

Hö

Hautdesinfektionsmittel

Mittel zur Hautdesinfektion (Hautantiseptik) sind Arzneimittel im rechtlichen Sinne, wenn auch nicht apothekenpflichtig. Die Wirksamkeit soll nicht nur gegen die transiente, sondern vor allem gegen die residente Hautflora des Patienten gerichtet sein. Da die residente Flora in verschiedenen Hautarealen qualitativ und quantitativ unterschiedlich ist, wird in der Desinfektionsmittel-Liste der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) zwischen talgdrüsenarmer und talgdrüsenreicher Haut unterschieden (1).

Empfohlene Einwirkungszeiten vor Injektionen und Punktionen an talgdrüsenarmer Haut (z.B. Arme, Beine) sind 15 bzw. 60 Sekunden. Alle Präparate auf alkoholischer Basis in dieser Liste erfüllen die geforderten Kriterien der DGHM

(2, 3) in 15 Sekunden, während 2 Präparate mit jodabspaltenden Verbindungen in wässriger Lösung mindestens eine Minute lang angewendet werden müssen. Bei der Empfehlung zur Einwirkungszeit an talgdrüsenarmer Haut wird noch nach Invasivität unterschieden, sodass vor Punktion von Gelenken, Körperhöhlen und Hohlorganen sowie vor operativen Eingriffen die Einwirkungszeit mindestens eine Minute betragen muss. Die empfohlene Einwirkungszeit einer Hautdesinfektion an talgdrüsenreicher Haut (z.B. Kopf, vordere und hintere Schweißrinne, Genitoanalbereich) beträgt mindestens 10 Minuten, wobei während dieser Zeit die Haut ständig durch das Desinfektionsmittel feucht gehalten werden muss. Aus diesem Grunde fehlt in der Liste auch eine Volumenangabe.

Literatur

1. Desinfektionsmittel-Liste der DGHM. Stand: 04.02.2002. mhp-Verlag, Wiesbaden.
2. Standardmethoden der DGHM zur Prüfung chemischer Desinfektionsverfahren. Stand: 01.09.2001. mhp-Verlag, Wiesbaden.
3. Anforderungskatalog für die Aufnahme von chemischen Desinfektionsverfahren in die Desinfektionsmittel-Liste der DGHM. Stand: 04.02.2002. mhp-Verlag, Wiesbaden.

*Prof. Dr. med. U. Höffler,
Dr. med. U. Burkhardt
Institut für Med. Mikrobiologie
und Hygiene
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremerstraße 79, 67063 Ludwigshafen*

Tabelle 1: Hautdesinfektionsmittel (Auswahl)

Handelsnamen	Preise (€)	Hautdesinfektion			
		Talgdrüsenarme Haut		Talgdrüsenreiche Haut	
		Einwirkungszeit		Einwirkungszeit	
		vor Injektionen und Punktionen	vor Punktionen von Gelenken, Körperhöhlen und Hohlorganen sowie operativen Eingriffen		Haut ständig feucht halten
		$\frac{1}{4}$ min.	1 min.	≥ 1 min.	≥ 10 min.
Kodan®-Tinktur forte	8,46/250 ml	konz.		konz.	konz.
Cutasept® F/FP/G	7,83/250 ml	konz.		konz.	konz.
Braunoderm®	a. A.	konz.		konz.	konz.
Skinsept® F/G/Pur	a. A.	konz.		konz.	konz.
Neo Kodan®	11,83/250 ml	konz.		konz.	konz.
Freka®Derm farbl./gef.	a. A.	konz.		konz.	konz.
Betaisodona®Lösung	8,89/120 ml		konz.	konz.	konz.
Die Desinfektionsmittel-Liste der DGHM enthält noch weitere 29 Handelsnamen.					

a. A. = auf Anfrage; konz. = konzentriert (anzuwenden)

Preise: Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2002)

Yersinia-Polyarthrititis – Wann behandeln?

Leseranfrage

Am 9. Juli stellt sich ein bisher gesunder junger Mann wegen Gelenkbeschwerden in meiner Praxis vor. Am 20. Juni war er aus Griechenland zurückgekehrt, eine Woche später litt er für drei Tage unter wässriger Diarrhö, die nach Spontanheilung eine Woche später erneut aufgetreten sei, diesmal im Zusammenhang mit Schüttelfrost, Handgelenks-, Schulter- und Knieschmerzen.

Am Untersuchungstag sind die Gelenke nicht geschwollen. Die Blutuntersuchung zeigt sowohl im Enzym-Immunoassay wie auch im RIA erhöhte IgA-Antikörper gegen Yersinia. Entzündungsparameter: BSG: 18/30 (Wochen zuvor 4/10), CRP 1,2 mg/l (Norm bis 5). Wegen

des relativ schwierigen bakteriologischen Nachweises und nicht mehr weiter bestehender Diarrhö wurde keine Stuhlprobe untersucht. Im April des Vorjahres litt der Patient unter einer sakralen Gürtelrose, die unter Aciclovir 5 x 800 mg folgenlos ausheilte. Kann der Patient jetzt noch Cotrimoxazol erhalten und wenn ja, wie lange sollte die Behandlung durchgeführt werden?

Antwort

Die reaktive Yersinien-Arthritis wird mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt, soweit die Klinik dies erforderlich macht. Eine Therapie mit Antibiotika ist umstritten. Bisher gibt es keine Studien, die darauf hinweisen, dass mit einer Antibiotika-Behandlung weitere klinische

Erfolge im Hinblick auf die reaktive Arthritis erzielbar sind.

Die Wahrscheinlichkeit, dass im vorliegenden Fall Yersinien die Auslöser des jetzigen Krankheitsgeschehens waren, ist relativ hoch. Allerdings wurde kein Yersinien-Nachweis geführt. Somit muss die Entscheidung, ob jetzt noch eine Behandlung mit Cotrimoxazol durchgeführt werden soll, offen bleiben. Falls sich der behandelnde Arzt entschließen sollte, eine Therapie mit Cotrimoxazol durchzuführen, dann sollte diese nicht länger als für drei Wochen insgesamt geschehen.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam
Kinderklinik der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital
Lindwurmstraße 4, 80337 München*

... was uns sonst noch auffiel

Waisenkinder unter den Arzneimitteln – oder Medikament sucht Hersteller!

Mindestens 5.000 Erkrankungen treten selten auf. Die Kosten für die Entwicklung und Vermarktung eines Arzneimittels zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung einer dieser Erkrankungen werden durch den zu erwartenden Umsatz nicht gedeckt. Für ein umsatzorientiertes pharmazeutisches Unternehmen lohnt es sich somit nicht, Arzneimittel für seltene Erkrankungen zur klinischen Anwendung zu bringen. Diese Arzneimittel werden auch als „Orphan Medicinal Products“ (= Waisenkinder unter den Arzneimitteln) bezeichnet. Die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen kann nur dann sichergestellt werden, wenn Anreize zur Arznei-

mittelentwicklung für solche Fälle geschaffen werden.

Vorreiterrolle der USA

Die USA führten bereits 1983 ein Programm ein, das die Verfügbarkeit von Arzneimitteln für seltene Krankheiten verbessern soll. Die Verordnung enthält finanzielle Anreize für die pharmazeutische Industrie, Medikamente zu produzieren, die normalerweise nicht rentabel wären. Kernpunkt ist dabei die Zusicherung von Marktexklusivitätsrechten über 7 Jahre. Die Durchführung klinischer Studien wird unterstützt. Bisher wurden etwa 225 Zulassungen als „Or-

phan Medicinal Product“ erteilt. Das prominenteste Beispiel ist die Zulassung des Reverse-Transkriptase-Inhibitors Zidovudin (AZT) zu einer Zeit, als AIDS noch eine seltene Erkrankung war.

Bestimmungen in der Europäischen Union

In der EU trat am 27.4.2000 die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden in Kraft. Ziel der Verordnung ist es, einheitliche Verfahren zur Erforschung und Herstellung von Arzneimitteln für seltene Leiden innerhalb der EU zu schaffen und dafür möglichen Investoren Anreize zu bieten. Seltene Leiden

sind Krankheiten mit einer Prävalenz von $\leq 5/10.000$ Einwohner. Ein spezieller Ausschuss (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) prüft, ob ein Medikament die Vorgaben für den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden erfüllt. Anschließend kann es von der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) zugelassen werden. Ein Investor hat davon folgende Vorteile: Marktexklusivitätsrechte von bis zu 10 Jahren, die Befreiung von Gebühren für die Zulassung und Unterstützung bei der Durchführung klinischer Studien.

Erste Erfolge?

Bis März 2002 wurden 87 Arzneimittel von der EMA in das Gemeinschaftsregister für „Orphan Medicinal Products of Human Use“ aufgenommen. Davon wur-

den bisher zwei als Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen, ein Medikament zur Behandlung des M. Fabry (Agalsidase alfa; Replagal®) und eines zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (Imatinib; Glivec®).

Literatur

1. Haffner ME: Orphan drug product regulation – United States. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 84-88.
2. Minghetti P, Giudici EM, Montanari L: A proposal to improve the supply of orphan drugs. *Pharmacol Res* 2000; 42: 33-37.
3. Verordnung (EG) No 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* 2000; L18: 1-5.

Andreas Birkenfeld, Arzt
PD Dr. med. Jens Jordan
Zentrum für Herz-Kreislaufforschung,
Franz-Volhard-Klinik,
Medizinische Fakultät der Charité,
Campus Buch
Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin
jordan@fvk-berlin.de

FAZIT

Die Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit seltenen Leiden lohnt sich für die Industrie eigentlich nicht. Die Versorgung dieser Patienten soll durch Verordnungen verbessert werden, die Anreize zur Arzneimittelentwicklung schaffen.

Warum muss alter Wein in neuen Schläuchen so teuer sein?

Wer 1948 die Beendigung der Zwangswirtschaft und die Einführung der Marktwirtschaft miterlebte, wird die letztere Wirtschaftsform zur einzig Vernünftigen erklären. In dieser Wirtschaftsform kann jeder seine Butter oder seine Äpfel so teuer anbieten, wie er will. Der Kunde wird die Anbieter schon in ihre Schranken weisen.

Ganz anders auf dem Arzneimittel-„Markt“, der kein freier Markt ist. Hier ordnet der Arzt den Kauf an, und der Käufer/Patient zahlt nicht (oder nicht direkt) selbst, sondern vielmehr trägt die Versicherungsgemeinschaft die Kosten. Wie soll sich hier ein Preis einpendeln? Ganz einfach, der Arzneimittelhersteller verlangt so viel, wie er meint, dass unter Ausnutzung einer gesundheitlichen

(und ärztlichen!) Notlage genommen werden kann, und schröpft die Versicherungsgemeinschaft.

Zwei besondere Beispiele möchten wir hervorheben:

- Da wird von der Firma Merz Pharmaceuticals der Wirkstoff Memantin als Axura® neu auf den Markt gebracht und als Antidementivum verkauft – und dabei der Preis gleich um 53,7% für 50 Tabletten und sogar um 74,6% (!) für 100 Tabletten heraufgesetzt. Kaum nötig zu erwähnen, dass der Hersteller sein „altes“ Präparat Akatinol Memantine® aus dem Handel gezogen hat.
- Da wird ein Präparat mit dem allbekannten Wirkmechanismus des Anticholinergikums, aber besserer Phar-

makinetik, Spiriva® (Tiotropiumbromid), zu einem Preis angeboten, der sich auf 1,85 € pro Tag und Hub beläuft und dabei die alte Therapie mit Ipratropiumbromid (z.B. Atrovent®) nahezu auf das Doppelte verteuert.

Wir halten es grundsätzlich für richtig, dass im freien Markt jeder seine Waren nach dem Motto anbietet, „mal sehen, was der Markt hergibt“. Aber kann dieses Prinzip auch noch für den Arzneimittelmarkt gelten, bei dem ein freier Markt – also ein echter Wettbewerb – gar nicht existiert? Schreien solche Beispiele nicht nach Regulierungsmaßnahmen, wie sie z.B. in Nachbarländern existieren, wo die Kassen mit den Herstellern die Preise festlegen?

AkdÄ

„Geburtstagsimpressionen“: AkdÄ feierte 50-jähriges Jubiläum



Über 200 Gäste waren der Einladung der AkdÄ zur Festveranstaltung im Kölner Senats-Hotel gefolgt.



Grußwort des Präsidenten der Bundesärztekammer Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jörg-Dietrich Hoppe



Geschäftsführer Prof. Dr. Heiner Berthold und Vorsitzender Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen in angeregter Diskussion mit dem Festredner Prof. Dr. Peter Sloterdijk (von links)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist seit 1952 ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer. Dieser Jahrestag war Anlass genug für eine Feier Ende November 2002 in Köln, zu der AkdÄ und Bundesärztekammer eingeladen hatten. Zwar reichen die Wurzeln der Kommission noch weiter zurück, denn bereits im Jahr 1911 wurde sie im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin als Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin gegründet, aber in der heutigen Form besteht sie seit nunmehr genau 50 Jahren.

Von den 40 ordentlichen und über 100 außerordentlichen Mitgliedern der Kommission waren viele zur Festveranstaltung angereist, ebenso wie zahlreiche Gäste von ärztlichen Institutionen, insbesondere der Bundesärztekammer und Kassenärztlichen Bundesvereinigung, vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut, zweier Behörden, mit denen die AkdÄ seit vielen Jahren eng zusammenarbeitet, der Apothekerschaft, zu der ebenfalls gute Beziehungen bestehen, aus der Politik sowie Vertreter der Presse.

In seiner Ansprache ging der Vorsitzende der AkdÄ, Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, auf die historische und künftige Legitimation der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ein. Er betonte die Bedeutung der Kommission in der Vergangenheit, aber insbesondere für die Zukunft, die noch weiter zunehmen wird in Anbetracht der zu bewältigenden großen Probleme auf dem Gesundheitssektor. Unabhängige Informationen von Ärzten für Ärzte sind deshalb wichtiger denn je. Die AkdÄ ist die herausragende Institution mit der längsten Erfahrung, die das in den Bereichen Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit bieten kann und seit

vielen Jahrzehnten bietet. Zu nennen sind neben dem Buch „Arzneiverordnungen“, das im Einklang mit dem Jubiläum soeben in der 20. Auflage erschienen ist und als eine Art „Positivliste der AkdÄ“ gelten kann, die seit 1996 herausgegebenen Therapieempfehlungen, die mittlerweile für 18 Indikationsgebiete vorliegen und die im vergangenen Jahr auch als Sammelwerk in Buchform „Evidenzbasierte Therapieleitlinien“ veröffentlicht wurden und nicht zuletzt die „Arzneiverordnung in der Praxis“, das Arzneimittelbulletin der AkdÄ, das seit fast 30 Jahren erscheint und sich mit kritischen Beiträgen zu arzneimitteltherapeutischen Fragen ebenso wie zu Sicherheitsaspekten der Pharmakotherapie besonders an die niedergelassene Ärzteschaft wendet. Prof. Müller-Oerlinghausen betonte die Einzigartigkeit der AkdÄ als ärztliche Institution in Europa und appellierte an die Verantwortlichen im Gesundheitswesen, dafür Sorge zu tragen, dass sie zum Wohle der Ärzteschaft und damit nicht zuletzt auch für die Patienten erhalten bleibt.

Die Ansprache des Vorsitzenden, Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, ist auf der AkdÄ-Homepage unter www.akdae.de abrufbar.

Grußworte an die Festversammlung richteten der Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Dr. Klaus-Theo Schröder, in Vertretung der Bundesministerin Ulla Schmidt, der Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages, Prof. Dr. med. Jörg-Dietrich Hoppe, der 2. Vorsitzende der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Dr. med. Leonhard Hansen, sowie der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Prof. Dr. rer. nat. Volker Dinendahl.

Staatssekretär Dr. Schröder würdigte die Unabhängigkeit und wissenschaftliche Kompetenz der AkdÄ und bezeichnete sie als gutes Beispiel für funktionierende ärztliche Selbstverwaltung und als wichtige Institution in der arzneitherapeutischen Qualitätssicherung.



Festvortrag von Prof. Dr. Peter Sloterdijk, Rektor der Staatlichen Hochschule für Gestaltung, Karlsruhe



Der Stellvertretende Vorsitzende der AkdÄ, Prof. Dr. Dietrich Höffler (links), im Gespräch mit Prof. Sloterdijk



Meinungsaustausch: Bundesärztekammerpräsident Prof. Dr. Jörg-Dietrich Hoppe, Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Dr. Klaus-Theo Schröder, AkdÄ-Geschäftsführer Prof. Dr. Heiner Berthold, 2. Vorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Dr. Leonhard Hansen (von links)



Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der AkdÄ-Geschäftsstelle Köln Fotos: Eberhard Hahne

Auch Bundesärztekammerpräsident Prof. Hoppe und der 2. Vorsitzende der Kasernenärztlichen Bundesvereinigung Dr. Hansen betonten die Bedeutung der Arzneimittelkommission als qualitätssicherndes Instrument in der Medizin und die Verdienste, die man sich in der Vergangenheit bereits erworben habe. Sie warfen deshalb die Frage auf, wieso es noch, wie von der Regierung geplant, der Einrichtung eines nationalen Institutes für Qualität in der Medizin bedürfe, wenn die ärztliche Selbstverwaltung bereits mit der AkdÄ und der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung über gut funktionierende Institutionen dieser Art verfüge.

Prof. Dinnendahl, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, hob die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit, insbesondere auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit, hervor. Nicht immer gestaltet sich das Miteinander von Ärzten und Apothekern so problemfrei wie bei der Zusammenarbeit der beiden Kommissionen. Am Schluss seines Grußwortes überreichte Prof. Dinnendahl Prof. Müller-Oerlinghausen eine 50 Jahre alte Ausgabe der „Arzneiverordnungen“ und machte damit deutlich, dass auch Pharmazeuten dieses Werk schon lange schätzen.

Für den anschließenden Festvortrag konnte ein prominenter Redner gewonnen werden: Prof. Dr. phil. Peter Sloterdijk, Rektor der Staatlichen Hochschule für Gestaltung, Karlsruhe. „Die Macht der Medizin und die Ungeduld der Patienten – sozial-philosophische Notizen über den neuen Behandlungsvertrag“. In einem kurzweiligen Vortrag, der die Zuhörer auch durch seine pointierte Ironie begeisterte, beschrieb er den Kranken als einen „ungeduldigen Postulanten“, der vehement seine Gesundheit zurückfordere. Diese Situation ist den Ärzten nicht fremd, zumal viele Patienten durch die Erschließung von zusätzlichen Informationsquellen wie dem Internet ihre Forderungen dem Arzt gegenüber argumentativ gut vertreten können. Und an dieser Stelle schließt sich der Kreis: die AkdÄ bietet der Ärzteschaft auch dafür mit neutraler wissenschaftlicher Information ein hohes Maß an Unterstützung.

Alle Gäste der Festveranstaltung wurden mit der Überreichung der druckfrischen Chronik „Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart“ verabschiedet. Einhellig wurde der Wunsch geäußert, dass die gelungene Festveranstaltung mit dazu beitragen solle, den Bekanntheitsgrad der AkdÄ in der Bevölkerung und die Wertschätzung insbesondere in der Ärzteschaft weiter zu erhöhen.



Johannes M. Schröder / Heribert Düppenbecker /
Bruno Müller-Oerlinghausen / F. Scheler
**Die Arzneimittelkommission der deutschen
Ärztenschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart**
Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am
26./27. April 1952 in Göttingen
Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2002
144 Seiten mit ca. 60 Abbildungen, s/w, 22,4×19,5 cm,
broschiert EUR 29,95 / SFr 48,- ISBN 3-7691-0429-3

Bestellungen richten Sie bitte an die Geschäftsstelle der AkdÄ
Postfach 41 01 25
50861 Köln
Telefon 0221/4004-528
Fax 0221/4004-539