



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrental,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft

Chefredaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler, Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Am Geusfelde 1, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung
in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den
Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen
Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit
der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann
keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger
Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen
Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die
gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen
Bundesausschusses zu veröffentlichenden
Therapieempfehlungen in ihrer aktuellen Fassung
werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2007



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

Das aktuelle Thema

- Langzeittherapie der Osteoporose mit Alendronat: Wie lange? Fortsetzung der Diskussion Seite 58
- Günstige Effekte bei Verblisterung von Arzneimitteln und weiterer Maßnahmen auf Therapietreue, Hypertonus und Hypercholesterinämie Seite 59

Therapie aktuell

- Postoperative Übelkeit und Erbrechen Seite 60
- Die Behandlung des Myeloms – heute Seite 63
- Die Behandlung der akuten Vulvovaginitis Seite 64
- Die Behandlung der Claudicatio intermittens – Stop smoking and keep walking reicht nicht Seite 67
- Langzeitprophylaxe der Malaria Seite 69
- Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie – der Stand 2007 Seite 71

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- Diabetesprophylaxe mit Rosiglitazon oder Ramipril? Geplatzte Träume! Seite 74
- Eine neue Applikationsform für Terbinafin: ein Fortschritt in der Behandlung der Tinea pedis Seite 76
- Lanthancarboxylat – ein neuer Phosphatbinder Seite 77
- MEDAL – Keine Medaille für Etoricoxib! Seite 78

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Thrombose unter Antipsychotika – eine Fallbeschreibung Seite 80

Zitate

- Anaphylaxie durch Kontrastmittel Seite 82
- Ungenügende Therapietreue bei der medikamentösen Osteoporosetherapie Seite 82
- Prävention/Therapie der Glukokortikoid induzierten Osteoporose (GIO): Bisphosphonat (Alendronat) wirksamer als Vitamin D-Metabolit (Alfacalcidol) Seite 84
- Erfolgreiche Vorbeugung nosokomialer Infektionen in der Herzchirurgie durch Dekontamination von Naso- und Oropharynx mit Chlorhexidin Seite 85

... was uns sonst noch auffiel

- Nasaler Influenzaimpfstoff für Kinder Seite 86
- U.S.-amerikanische Behörde FDA gibt Zulassung für den ersten Impfstoff für Menschen gegen das Vogelgrippevirus H5N1 Seite 86

In eigener Sache

- Höchste Auszeichnung der Ärzteschaft für Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen Seite 87
- Joerg David Tiaden (1957 bis 2007) Seite 88

Langzeittherapie der Osteoporose mit Alendronat: Wie lange? Fortsetzung der Diskussion

Vor drei Jahren referierten wir (1) über eine Publikation mit ersten Erfahrungen mit einer Alendronattherapie der Osteoporose über zehn Jahre (2). Schlussfolgerungen aus der Auswertung von 83 Patientinnen unter Placebo sowie 87 Patientinnen unter 5 mg Alendronat (ALN) täglich bzw. 86 Patientinnen unter 10 mg ALN täglich waren anhaltende positive Effekte auf die Knochendichte bei erfreulichem Fehlen nachweisbarer unerwünschter Wirkungen am Knochen oder anderen Organen.

Jetzt wurden breitere Daten zur gleichen Fragestellung publiziert (3). Die Patientinnen hatten zunächst im Verumarm (ALN) an der sog. FIT-Studie (Fracture Intervention Trial) teilgenommen (durchschnittliche Teilnahmezeit 3,8 Jahre) und anschließend über etwa ein Jahr ALN in offener Darreichung eingenommen. Danach wurde den bisher mit ALN Behandelten die Fortsetzung der Beobachtung bzw. Therapie in einer Studie über weitere fünf Jahre angeboten mit dem Ziel, Daten über bis zu zehn Jahren zu gewinnen. Die Studie wurde benannt: FIT Longterm EXtension (FLEX). Randomisiert wurden 1099 Frauen für die fünf Studienjahre in drei Arme: Placebo 10 mg oder 5 mg ALN täglich. Allen Teilnehmerinnen wurde als Adjuvans bzw. Basistherapie ein Supplement von 500 mg Kalzium und 250 IE Vitamin D angeboten.

Von den 437 Patientinnen unter Placebo nahmen 299 die Medikation bis zum Studienende ein, bei den 333 unter ALN 10 mg waren es 236, von den 329 unter ALN 5 mg waren es 244. Von den im Studienverlauf ausfallenden Frauen konnten von einzelnen Parametern (z.B. Knochendichte, Marker) Werte für Zwischenanalysen verwendet werden. Bei der Ergebnisdarstellung wurden die ALN-Arme zumeist gepoolt, vor allem,

wenn die beiden Arme untereinander keine wesentlichen Unterschiede erkennen ließen.

Verhalten der Knochendichte: Im Placeboarm fiel die Dichte (wohlgemerkt nach der vorausgegangenen mehrjährigen Therapie mit ALN im Rahmen von FIT) am Messpunkt Gesamthüfte allmählich auf das Ausgangsniveau am Beginn von FIT ab, während sie unter fortgesetztem ALN über fünf Jahre erhalten blieb; die Differenz zugunsten von ALN betrug 2,36%. Die Messregion Lendenwirbelsäule (LWS) zeigte im Placeboarm eine Fortsetzung der vorausgegangenen ALN induzierten Dichtezunahme um weitere 1,52% (also auch ohne weitere ALN-Zufuhr), während ALN einen Zuwachs von 5,26% bewirkte; die Differenz zugunsten ALN betrug also 3,74%.

Verhalten der Knochenstoffwechselmarker: Im Placeboarm zeigten sich (wie zu erwarten) unterschiedliche, langsame Wiederanstiege der Marker (bezogen auf die therapieinduzierten Absenkungen während der vorausgehenden FIT-Studie), ohne das Ausgangsniveau „vor FIT“ zu erreichen. Die ALN-Gruppen verharrten in etwa auf dem (niedrigen) Ausgangsniveau bei Beginn von FLEX.

Verlauf der Frakturen: Die interessanteste Studienfrage ist naturgemäß die nach der Knochenstabilität. Hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Placeboarm und den gepoolten ALN-Gruppen: Die Summe aller klinischen Frakturen betraf unter Placebo 21,3%, unter ALN 19,9%. Unteranalysen der Wirbelfrakturen ergaben für die morphometrische Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo (11,3%) und ALN (9,8%), lediglich die Einengung auf die Untergruppe „klinische Frakturen“ ergab einen Vorteil für ALN (2,4% ge-

genüber 5,3% unter Placebo). Die nachvollziehbaren Schlussfolgerungen der Autoren lauten denn auch, dass das Absetzen von ALN nach einer mehrjährigen Therapiezeit wie in FIT (im Durchschnitt 3,8 Jahre plus etwa ein Jahr freiwilliger weiterer Einnahme bis zum Beginn von FLEX) nicht von einem erkennbaren Anstieg von Frakturen gefolgt wird. Der Spekulation, dass Frauen „mit hohem Risiko für klinische Frakturen und sehr niedriger Knochendichte“ von einer Fortsetzung der Gabe von ALN profitieren könnten, stößt dagegen auf die praktische Schwierigkeit, wie denn ein solches „Risiko für klinische Frakturen“ zu fassen ist.

Therapiesicherheit: In Übereinstimmung mit der vorausgegangenen Studie (2) erbrachte die Betrachtung der Sicherheitsdaten keine Gruppenunterschiede für Nebenwirkungen (insbesondere gastrointestinal) oder Todesraten. Fälle von Osteonekrosen des Kiefers wurden nicht beobachtet. Ein kleines Unterkollektiv von Knochenbiopsien (je neun unter Placebo bzw. ALN) ließ keinen statistisch relevanten Unterschied morphometrischer Parameter erkennen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die noch etwas präliminären Daten zur Langzeittherapie mit Alendronat von vor drei Jahren (2) in einer nunmehr beruhigend umfangreichen Studie untermauert wurden: Eine über die Standardempfehlungen für Bisphosphonate von drei bis fünf Jahren hinausgehende Behandlung mit Alendronat über weitere fünf Jahre kann als sicher und nicht von Nebenwirkungen bedroht eingestuft werden. Der therapeutische Nutzen einer solchen fortgesetzten Zufuhr ist dagegen weiterhin nicht belegt, sodass hier doch keine Automatik („viel hilft viel“) und keine unbegründete Erwartung („sicher ist sicher“) des Erfolges die Indi-

kation begründet, sondern nur eine „erfahrungsgesteuerte“ Differentialtherapie des Einzelfalles. Weiterhin sind nicht alle Fragen möglicher Spätfolgen einer *unnötigen* Osteoporosetherapie beantwortet. Das therapeutische Eingreifen in biologische Systeme kann unerwartet spät Folgen zeitigen, vor denen die sorgfältige Betrachtung der Epidemiologie hätte warnen sollen (Beispiel: Die größere Brustkrebhäufigkeit bei Frauen mit endogen längerer Östrogenexpositionszeit ließ die Zunahme des Brustkrebses unter längerer postmenopausaler Östrogensubstitution befürchten; der Beweis hierfür wurde aber erst sehr spät erbracht). Wie viel Knochen braucht denn der Mensch, und gibt es Folgen eines unnötigen Knochen-„Ballasts“? Es sensibilisiert den Osteologen, dass Menschen mit höherer Knochendichte stärker unter Kniearthrose und deren Progression leiden als solche mit niedrigerer Dichte oder gar osteoporotischen Wirbelfrakturen (4). Ist vor diesem Hintergrund garantiert, dass therapeutisch induzierte Knochendichtezunahmen *jenseits des therapeutischen* Optimums

für das System der Gelenke unschädlich sind? Die Anbieter seien aufgerufen, in ihren Langzeitstudien, wie der hier referierten, auch solchen Fragen nachzugehen.

Literatur

1. Ziegler R: Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2004; 31: 56–58.
2. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al.: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
3. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–2938.
4. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP et al.: Bone mineral density

and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2005; 37: 446–456.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard Ziegler,
Heidelberg
ruz.hd@t-online.de

FAZIT

Nach einer (indizierten) kontinuierlichen Osteoporosetherapie mit Alendronat über etwa fünf Jahre muss nach dem Absetzen während der nachfolgenden fünf Jahre nicht mit einem höheren Knochenbruchrisiko gerechnet werden als es auch bei kontinuierlich über zehn Jahre mit Alendronat behandelten Patientinnen vorliegt. Ein Risiko unerwünschter Wirkungen wurde bei letzterem Kollektiv während der Behandlungsjahre sechs bis zehn nicht ersichtlich, aber eben auch kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen

Günstige Effekte bei Verblisterung von Arzneimitteln und weiterer Maßnahmen auf Therapietreue, Hypertonus und Hypercholesterinämie

Die Zahl älterer und multimorbider Patienten steigt. Die Therapietreue („Compliance“, in den USA „adherence“) ist ein zentrales Problem der modernen Medizin (1) und korreliert invers mit der Anzahl der verschriebenen Tabletten. Fehleinnahme von Medikamenten ist eine wichtige Ursache für Morbidität und Sterblichkeit. Aus diesem Grunde führten Lee et al. die randomisierte kontrollierte *Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly* (FAME-Studie) an Patienten über 65 Jahre durch, die mehr als vier Medikamente dauerhaft einnahmen (2). Nach einer Beobachtungsphase von zwei Monaten zur Untersuchung der Einnahmetreue („pill count“) und Erhebung der Ausgangs-

werte für Blutdruck und Cholesterin wurde eine sechsmonatige prospektive Beobachtungsstudie an 174 Patienten durchgeführt. Eine Hälfte der Patienten erhielt ihre individuelle Medikation in mit Fächern unterteilten, verschweißten Tablettenschachteln („blister packs“, Kosten = 0,19 \$ pro Packung). Diese Maßnahme wurde flankiert durch eine eingehende Information über Indikation und Dosierung. Die andere Hälfte erhielt ihre Medikation in konventioneller Art und Weise. Nach Abschluss der Beobachtungsphase erfolgte eine Randomisierung der Teilnehmer zu einer konventionellen Darreichung der Tabletten (n = 76) oder Blister (n = 83) für weitere sechs Monate.

Ergebnisse

Die Einnahmetreue der Medikamente in der initialen Beobachtungsphase betrug 61%. Die Darreichung der Medikation durch individuelle Verblisterung in der sechsmonatigen Interventionsphase führte zu einer Verbesserung der Einnahmetreue auf 96% (p < 0,001). Die Randomisierungsphase bestätigte eine Compliance von 95% in der „Blister-Gruppe“, während unter konventioneller Darreichung die Einnahmetreue wieder auf 69% abfiel. Die verbesserte Compliance durch individuelle Verblisterung führte zu signifikanten Verbesserungen von systolischem Blutdruck und LDL-Cholesterin.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass Maßnahmen zur Verbesserung der Handhabung und der Übersichtlichkeit der Tabletteneinnahme sowie eine verbesserte Patienteninformation in der Lage sind, die Therapietreue bei älteren Patienten deutlich zu verbessern. Die Verpackung in Wochenblister alleine führte ohne Änderung von Dosierung oder Präparaten zu einer signifikanten Reduktion der behandelten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Studie zeigt, dass neue Strategien zu einer Verbesserung der individuellen Darreichung von Arzneimitteln das Potential besitzen, Arzneimittelwirkung und Patientensicherheit zu verbessern und Kosten zu sparen.

Die Studie zeigt, dass unser derzeitiges Vorgehen zumindest bei älteren Patienten mit einer schlechten Therapietreue verbunden ist. Die in dieser amerikanischen Studie gefundene Quote von ca. 30 % Nichtbefolgung dürfte in Deutschland kaum niedriger liegen. Es ist dringend erforderlich, über Maßnahmen nachzudenken, die dieses Übel, einen fundamentalen Fehler in unserer modernen medikamentösen Therapie, zumindest eindämmen. Hierzu wäre eine wie von den Autoren vorgestellte Verblisterung ein Schritt, der aber durch weitere Maßnahmen der „sprechenden Medizin“ flankiert werden muss. Eine individuelle manuelle Verblisterung kann

durch die Apotheke durchgeführt werden und kommt in Einzelfällen zum Einsatz; Aufwand und Kosten sind jedoch relativ hoch. Es existieren in Deutschland bereits erste Konzepte für eine industrielle Herstellung von individuellen Wochenblister. Inwieweit sich solche Konzepte in der Praxis bewähren, bleibt jedoch zu prüfen. Zu den potentiellen Nachteilen der industriellen Verblisterung gehört die Einschränkung der ärztlichen Therapiefreiheit durch die Limitation der Zahl der Container der Füllanlage, d.h. der Arzt muss aus einer Präparatliste der verblisternden Firma auswählen, die wesentlich von den Mengenrabatten der Hersteller bestimmt wird, aus denen sich u. a. der Gewinn der verblisternden Firma ergibt.

Literatur

1. Höffler D: Zum Problem der Therapietreue. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 10–12.
2. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ: Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563–2571.

*Dr. med. Jan Reil
Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Laufs,
Homburg-Saar
ulrich@laufs.com*

FAZIT

Eine Darreichung der individuellen Medikation in Wochenblister, kombiniert mit einer guten Patienteninformation, verbessert signifikant die Therapietreue und damit die Wirkung von Tabletten bei älteren Patienten mit mehr als vier verschiedenen langfristig einzunehmenden Arzneimitteln.

Ein Redaktionskomitee-Mitglied, selbst Jahrzehnte als Allgemeinarzt tätig, schreibt uns dazu:

Dem Fazit des Artikels ist hinzuzufügen, dass die derzeitige Rabattvertragschlacht der Kassen mit den Generikaherstellern zu einem weiteren Einnahmechaos führen muss, da niemand mehr den Überblick hat, was der Patient in der Apotheke ausgehändigt bekommt. De facto wird „aut idem“ zu „aut billig“. Das Ganze wird garniert von Bonus-Malus-Regeln in einigen Wirkstoffgruppen, bei denen man als Arzt dem Regress nur entgegen kann, wenn man ohne Rücksicht auf die Therapietreue die jeweils billigste DDD verordnet. Damit verabschiedet sich das System von einem sinnvollen, patientenfreundlichen und die Therapietreue fördernden Vorgehen.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt
juergen.bausch@kvhessen.de*

Die RED

Therapie aktuell

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und/oder Erbrechen führen neben Schmerzen zur stärksten Beeinträchtigung des subjektiven postoperativen Wohlbefindens. Dabei empfinden die Patienten Übelkeit als genauso belastend wie das objektive Symptom Erbrechen, welches in Studien gern als harter Endpunkt herangezogen wird. Ein Viertel aller Patienten sind von „postoperative nausea and/or vomiting“ (PONV) betroffen, in Hochrisikogruppen sogar bis zu 80 %. Will man die Patientenzufrieden-

heit nach einer Allgemeinanästhesie steigern, wird man sich zur PONV-Prophylaxe und nicht nur zur Therapie bereits aufgetretener Symptome entschließen.

Unter Abwägen der individuellen Nutzen-Risiko- (Verhinderung von PONV versus unerwünschte Nebenwirkungen) und Nutzen-Kosten-Konstellation (PONV-freier Patient und Vermeiden einer PONV-Therapie versus Kosten einer

nicht erforderlichen Prophylaxe und der Therapie von Nebenwirkungen) gilt es, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von der PONV-Prophylaxe profitieren. Weil PONV multifaktoriell bedingt ist und verschiedenste perioperative Einflüsse das Auftreten von PONV triggern können, überwiegen derzeit kontrovers diskutierte gegenüber gesicherten Risikofaktoren (Tab. 1). Mit Odds Ratios von > 1,5–3 konnten weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV in

Tabelle 1: Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen (erstellt in Anlehnung an 1 und 2)

Gesichert und klinisch bedeutsam	Gesichert, klinisch wenig bedeutsam	Kontroverse Datenlage	Widerlegt
Weibliches Geschlecht	Lachgas	Art der Operation	Adipositas
Nichtraucher	ASA Status I oder II	Erfahrung Anästhesist	Menstruationszyklus
PONV-Anamnese	Aufgeregtheit bei Narkoseeinleitung	Magensonde	Angst
Reisekrankheit		Schmerzen	Persönlichkeit
Postoperative Opioide	Aufwachzeit	Bewegungen	80 % Sauerstoff
Volatile Anästhetika	Neostigmin, Pyridostygin	Hämodynam. Stabilität	Maskenbeatmung
Narkosedauer		Hyperkapnie	
Junges Alter		Einleitungshypnotika	
Alkoholabstinenz		Laparoskopie (CO ₂)	
		Prämedikation	
		Flüssigkeitsbilanz	
		Anästhesietiefe	
		Migräne	
		Genetische Polymorphismen	

der Anamnese und volatile Anästhetika eindeutig als relevante Risikofaktoren für frühes und postoperative Opioide für spätes Erbrechen identifiziert werden (1). Dies entspricht weitgehend den Risikofaktoren für das Erbrechen, ausgelöst durch Zytostatika. Im Rahmen einer Multicenterstudie wurde kürzlich auch Alkoholabstinenz als Risikofaktor für frühes PONV beschrieben (2). Am schwierigsten ist es, den Einfluss des operativen Eingriffes auf PONV zu beurteilen, weil hierbei viele eigenständige Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, Anästhesiedauer, Aufgeregtheit vor Narkoseeinleitung, Anästhesietiefe, hämodynamische Stabilität und Volumenzufuhr etc.) kumulieren. Ergebnisse zweier großer Multicenterstudien weisen darauf hin, dass Hysterektomien, Schilddrüsenresektionen und Cholezystektomien eigenständige Risikofaktoren für PONV sein könnten (2; 3).

Warum ist die Kenntnis gesicherter Risikofaktoren für die klinische Versorgung der Patienten bedeutsam? Präoperativ erhobene individuelle Risikoprofile sollten zu einer abgestuften PONV-Prophylaxe führen. Leider weisen aktuell verfügbare Risikoscores zur präoperativen individuellen Risikoabschätzung lediglich eine Genauigkeit von 60–70 % auf (4). Bei der Durchführung balancierter Anästhesien Erwachsener wird häufig der im Rahmen einer Kreuzvalidierung

entwickelte vereinfachte Risikoscore nach Apfel genutzt, welcher die Merkmale weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV-Anamnese oder Reisekrankheit und die Gabe postoperativer Opioide umfasst. Liegen 0, 1, 2, 3 oder 4 dieser Faktoren vor, so beträgt die vorhergesagte PONV-Inzidenz 10, 20, 40, 60 bzw. 80 Prozent. Während Patienten mit geringem Risiko nicht unnötig potentiellen Nebenwirkungen einer PONV-Prophylaxe ausgesetzt werden dürfen, profitieren Patienten mit mittlerem Risiko (1 bis 2 Faktoren) von einer medikamentösen Intervention. Bei Hochrisikopatienten (3 oder 4 Faktoren) kann eine klinisch befriedigende Senkung der PONV-Inzidenz nur mit einer Kombinationsprophylaxe erreicht werden, weshalb diese trotz höherer Kosten und Nebenwirkungsrate gerechtfertigt ist (3).

Ein Goldstandard in der Prophylaxe von PONV existiert derzeit nicht. Eine Vielzahl randomisierter Studien untersuchte die Wirksamkeit verschiedener Antiemetika und deren Kombinationen. Die größte Multicenterstudie zu PONV (n = 5161) untersuchte in einem faktoriellen Design unter anderem die Wirksamkeit von 4 mg Ondansetron, 1,25 mg Droperidol und 4 mg Dexamethason (3). Überraschenderweise war die Senkung der PONV-Inzidenz durch alle drei Interventionen vergleichbar stark ausgeprägt (RRR = relative Risikoreduktion von

26 %), sodass eine Empfehlung für die preiswerteste und nebenwirkungsärmste Medikation (in dieser Studie 4 mg Dexamethason) ausgesprochen wurde. Alle möglichen Kombinationen der drei Antiemetika erwiesen sich als einfach additiv. Außerdem wurde festgestellt, dass die absolute Risikoreduktion (ARR) direkt vom jeweiligen PONV-Ausgangsrisiko des Patienten abhängt und somit die ARR durch eine zweite oder dritte Intervention selbst bei vergleichbarer Wirksamkeit immer geringer ausfällt als die der ersten Intervention.

In einer im Jahre 2006 publizierten Multicenterstudie (n = 3140) konnte die Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit von Metoclopramid in Kombination mit einer Basismedikation von Dexamethason nachgewiesen werden (2). Während die klinisch häufig eingesetzte Dosis von 10 mg Metoclopramid mit einer RRR von 11 % als klinisch ineffektiv anzusehen ist, kann mit 25 mg bei einer RRR von 26 % eine vergleichbare Reduktion von PONV wie mit den kostenintensiveren „modernen“ Antiemetika erzielt werden. Erneut zeigte sich, dass Patienten keine homogene Gruppe mit einem gleich bleibenden PONV-Risiko darstellen. Nach der Erstintervention mit 8 mg Dexamethason betrug das Ausgangsrisiko für PONV nur noch 23,1 %. Die klinisch wirksamen Dosierungen von 25 mg bzw. 50 mg Metoclopramid führten als Zweit-

intervention zu einer ARR von 5,9 % bzw. 8,9 %. Die hiermit korrespondierende Number-needed-to-treat (NNT) von 16,9 bzw. 11,6 ist deshalb unter dem Aspekt des Einsatzes von Metoclopramid als Zweitintervention bei einem mittleren Ausgangsrisiko und nicht als unzulängliche klinische Wirksamkeit zu werten. Von den erfassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren lediglich selbstlimitierende Tachykardie und Hypotension unmittelbar nach Gabe der Studienmedikation signifikant mit Metoclopramid und steigender Dosis korreliert. Dyskinesien wiesen eine Number-needed-to-harm (NNH) von 156 (81 bis 3.333; $p = 0,062$) und Wärmegefühl/Hitzewallungen eine NNH von 182 (106 bis 345; $p = 0,023$) auf. Beachtet werden muss hierbei, dass die Antiemetika anästhesierten Patienten appliziert wurden und das Nebenwirkungsprofil bei wachen Patienten höher sein könnte.

Sowohl die Dosissteigerung einzelner Antiemetika als auch die Kombination mehrerer Substanzen können nicht nur die Effektivität der Prophylaxe von PONV verbessern, sondern auch das Risiko von Nebenwirkungen steigern. Deshalb ist die unkontrollierte Gabe von Antiemetika an alle Patienten unabhängig vom individuellen Risiko nicht gerechtfertigt. Ein aktuelles Cochrane-Review (5) bestätigt die Aussagen der oben genannten Multicenterstudien und bescheinigt nach Analyse von Daten aus 737 Studien mit 103.237 Patienten nur 9 von 60 untersuchten Medikamenten eine Wirksamkeit in der PONV-Prophylaxe (Reduktion von PONV und notwendiger Rescuemedikation): Cyclizin¹⁾, Dexamethason, Droperidol¹⁾, Metoclopramid und die Serotoninantagonisten Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Ramosetron¹⁾ und Tropisetron. Kombinationen dieser Antiemetika zeigen jeweils lediglich einfache additive Effekte. Wird 100 Patienten, von denen 30 nach Placebogabe

unter PONV leiden würden, ein Medikament prophylaktisch verabreicht, so würden 10 Patienten davon profitieren und 90 lediglich potentiellen Nebenwirkungen ausgesetzt. Bei vergleichbarer Effektivität sollte deshalb nicht das Antiemetikum an sich, sondern die potentiell auftretenden Nebenwirkungen die Wahl der geeignetsten PONV-Prophylaxe bestimmen (Tabelle 2).

Die weitere Forschung auf dem Gebiet der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen muss demnach nicht nur die Suche nach neuen wirksamen Substanzen (wie z. B. Neurokininantagonisten) und effektiveren Vorhersagemodellen, sondern ganz besonders auch die kontinuierliche klinische Überwachung der Art, Häufigkeit und Stärke auftretender Nebenwirkungen beinhalten.

¹⁾ Z. Zt. nur im Ausland im Handel

Tabelle 2: Medikamente in der PONV-Prophylaxe, Wirkort und potentielle Nebenwirkungen

Antiemetikum	Wirkung am Rezeptortyp				Nebenwirkungen
	Dopamin	Muscarin	Histamin	Serotonin	
Metoclopramid	+++	–	+	++	Tachykardie/Hypotension ¹⁾ , Dyskinesien, Hitzewallung
Dimenhydrinat	+	++	+++	–	Müdigkeit bis Sedierung ¹⁾ , Halluzinationen, Tachykardie
Serotoninantagonisten („Setrone“)	–	–	–	++++	Kopfschmerzen ¹⁾ , Hautflush, Hitzewallung, Transaminasenanstieg
Dexamethason	Zentrale Wirkung? Wirkungsverstärkung anderer Antiemetika an deren Rezeptoren? Membranstabilisierende Effekte?				Steroidpsychose, Blutzuckererhöhung, Wundinfektion, Hüftkopfnekrose

¹⁾ = häufig

Medikamentenkosten: Metoclopramid < Dexamethason < Dimenhydrinat < Setrone

Literatur

1. Apfel CC, Roewer N: [Risk factors for nausea and vomiting after general anesthesia: fictions and facts]. *Anaesthetist* 2000; 49: 629–642.

2. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D et al.: Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006; 333: 324.

3. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al.: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–2451.

4. Engel JM, Junger A, Hartmann B et al.: Performance and customization of 4 prognostic models for postoperative onset of nausea and vomiting in ear, nose, and throat surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 256–263.

5. Carlisle JB, Stevenson CA: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004125.

Prof. Dr. Stefan Grond, Halle
Stefan.Grond@medizin.uni-halle.de

Dr. Jan Wallenborn, Leipzig
Jan.Wallenborn@kksl.uni-leipzig.de

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med V. Hempel, Konstanz, zu Dank verbunden.

Eine PONV-Prophylaxe sollte entsprechend dem individuellen Risikoprofil erfolgen. Die klinisch befriedigende Absenkung der Inzidenz von PONV erfordert bei Hochrisikopatienten eine Kombinationsprophylaxe. Weil die derzeit ver-

fügbaren Interventionen vergleichbar effektiv sind und in ihrer Kombination einfach additiv wirken, stellen Nebenwirkungsprofil und Kosteneffektivität die entscheidenden Auswahlkriterien dar. Die intraoperative Gabe von 4–8 mg

Dexamethason und/oder 25–50 mg Metoclopramid können derzeit als Mittel der ersten Wahl und bei Hochrisikopatienten die Kombination mit einem Serotoninantagonisten, z. B. Dolasetron, als effektiv angesehen werden.

Die Behandlung des Myeloms – heute

Nach Jahrzehnten des Stillstandes hat die Therapie des multiplen Myeloms in den vergangenen zehn Jahren eine rasante Entwicklung erfahren (1). Als Standardtherapie galt lange Zeit die Gabe von Melphalan (Alkeran®) in Kombination mit Glukokortikoiden entsprechend dem Alexanian-Protokoll von 1980, das bei 40–50 % der behandelten Patienten zu einem temporären partiellen Ansprechen führt. Patienten, bei denen ein Behandlungserfolg unter Melphalan und Prednison erzielt wird, haben eine mediane Lebenserwartung von ca. 60 Monaten. Als wirksame Alternative zur Gabe von Melphalan und Prednison hat sich die Kombination von Bendamustin (Ribomustin®) und Prednison erwiesen (2). Langzeitergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Die Möglichkeit der erneuten Induktion eines partiellen Ansprechens mittels hochdosierter Gabe von Melphalan hat seit der zweiten Hälfte der 80er Jahre zur Entwicklung der Hochdosistherapie bei Patienten mit refraktärer und rezidivierender Erkrankung geführt. Aufgrund der erheblichen Schleimhauttoxizität und prolongierten Myelosuppression war dieses Behandlungsverfahren jedoch mit einer therapieassoziierten Sterblichkeit von mehr als 20 % assoziiert. Erst durch die Verfügbarkeit autologer hämatopoetischer Stammzellpräparate wurde diese Rate letaler Nebenwirkungen auf mittlerweile < 2 % reduziert. Bei Einsatz der Hochdosistherapie mit Melphalan, typi-

scherweise zweimal im Abstand von maximal drei Monaten, als Bestandteil der Primärbehandlung wird heute ein komplettes oder gutes partielles Ansprechen bei etwa 50 % der Patienten erreicht. Besonders Patienten ohne prognostisch besonders ungünstige zytogenetische Veränderungen können im Einzelfall nun Remissionen von mehr als zehn Jahren erwarten. Eine initiale Induktionstherapie, meist unter Verwendung von Glukokortikoiden und Antrazyklinen, wird in der Regel vor Gewinnung der autologen Stammzellen verabreicht. Ihr Stellenwert ist jedoch bei Patienten, denen nachfolgend eine Hochdosistherapie mit Melphalan verabreicht wird, heute unklar. Die bei ca. zwei Drittel der Patienten vorliegende Nierenfunktionseinschränkung ist kein entscheidendes Gegenargument für die Hochdosistherapie mit Melphalan.

Bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Patienten kommt es in den fünf Jahren nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation zu einem Wiederanstieg der Krankheitsaktivität. Bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patienten hat man sich die Kenntnisse der Myelompathogenese zu Nutze gemacht. Hierbei spielt vor allem das „Microenvironment“, mit dem Myelomzellen zur Stimulation der Proliferation extensiv kommunizieren, sowie die pathogenetische Rolle des Transkriptionsfaktors NFκB (Nuclear Factor kappa B) eine entscheidende Rolle. Tha-

lidomid und seine Abkömmlinge (am weitesten entwickelt ist hier Lenalidomid) wirken vor allem durch Inhibition der Angiogenese und sind mittlerweile in kontrollierten klinischen Studien zur Primär- und Rezidivtherapie des Myeloms geprüft worden. Die Ansprechraten sind signifikant höher als unter konventionellen Chemotherapie-regimen, sodass Thalidomid in den USA mittlerweile zur Primärbehandlung des Myeloms zugelassen worden ist. Einen festen Platz hat Thalidomid, meist in einer Tagesdosis von 100 mg in Kombination mit intermittierend verabreichtem Dexamethason, in der Behandlung refraktärer und rezidivierender Myelome. Hier werden Ansprechraten von über 50 % beobachtet. Die Toxizität ist jedoch beträchtlich (Somnolenz 25–100 %, Obstipation 16–29 %, polyneuropathische Beschwerden 30 %, tiefe Venenthrombose (+Dexamethason) 7 %). Besonders hoch ist die Rate thromboembolischer Ereignisse bei Kombination mit Erythropoetin. Ein Drittel der Patienten bricht die Behandlung innerhalb der ersten Monate ab. Die Behandlung mit Thalidomid darf nur durch erfahrene Ärzte nach schriftlicher Registrierung vorgenommen werden. Der Stellenwert der Abkömmlinge von Thalidomid im Gesamtkonzept der Myelombehandlung bedarf noch der endgültigen Klärung. Eine aktuelle Übersicht zum Einsatz von Thalidomid findet sich im Arzneimittelbrief vom Dezember 2006 (3).

Der Proteasominhibitor Bortezomib (Velcade®) führt bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom zu einer Ansprechrate von etwa 40 % und ist in Kombination mit Dexamethason bei der Primärbehandlung bei ca. 70 % der Patienten wirksam. Auch hier sind erhebliche Nebenwirkungen, unter anderem Thrombozytopenie (ca. 30 %), schwere Abgeschlagenheit und Neuropathien (jeweils 10–15 %) zu erwarten. Die ersten Ergebnisse klinischer Studien zeigen sehr ermutigende Ansprechraten bei Patienten, die eine der neuen Substanzen als Teil der Primärtherapie erhalten und anschließend eine Melphalan-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchlaufen (4). Langzeitergebnisse, die sowohl den Effekt auf die langfristigen Überlebensraten zeigen, als auch eine Einschätzung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiekonzepte bei den prognostisch sehr unterschiedlichen molekulargenetischen Subgruppen erlauben, sind jedoch erst in einigen Jahren zu erwarten.

Bei Patienten mit chronischer Anämie, die trotz guten Ansprechens der Myelom-erkrankung persistiert, kann eine Behandlung mit Erythropoetin indiziert sein. Bei Vorliegen einer myelomassoziierten Osteopenie bzw. bei Nachweis von

Osteolysen ist in der Regel eine langfristige Behandlung mit einem Bisphosphonat indiziert. Hierbei sind auf Grund des Risikos von Kieferosteonekrosen eine strenge Indikationsstellung und eine regelmäßige Überwachung geboten. Schmerzhafteste Osteolysen bzw. Wirbelkörperfrakturen sind zudem mit lokaler Bestrahlung effektiv zu behandeln. Augmentierende Verfahren wie Vertebroplastie bzw. Kyphoplastie sind mittlerweile in vielen Zentren verfügbar und können im Einzelfall zu rasch wirksamer Schmerzentlastung dienen.

Literatur

1. Kyle RA, Rajkumar SV: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–1873.
2. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205–212.

3. Wirksamkeit und Sicherheit von Thalidomid in der primären Therapie des multiplen Myeloms. *Arzneimittelbrief* 2006; 40: 89–90.

4. Cavo M, Baccarani M: The changing landscape of myeloma therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 1076–1078.

*Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer und
Dr. med. Antje Haas, Potsdam
gmaschmeyer@klinikumebv.de*

FAZIT

Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplen Myelom, bei denen ausschließlich eine milde proliferationshemmende Therapie in Frage kommt, können mit einer Kombination aus Melphalan und Prednison oder Bendamustin und Prednison behandelt werden. Der Einsatz von Thalidomid zur Primärtherapie hat in kontrollierten Studien bemerkenswerte Ansprechraten gezeigt. Bei der Mehrzahl der Patienten ist jedoch zu prüfen, ob sie im Rahmen eines kontrollierten Studienkonzeptes mit hochdosiertem Melphalan und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden können.

Die Behandlung der akuten Vulvovaginitis

Einleitung

Die drei häufigsten Formen der akuten Vulvovaginitis sind bakterielle Vaginose (BV), Trichomoniasis und Kandidose. Die BV ist die häufigste Ursache für vaginalen Fluor oder Schmerzen und die häufigste mikrobiologische Störung des Scheidenmilieus bei Frauen während der Geschlechtsreife (1). Die Basis der klinischen Beschwerden bildet ein Überwachsen der normalerweise mit Laktobazillen kolonisierten Standortflora durch fakultative und obligat anaerobe Bakterien (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. und Mykoplasmen),

die nicht zwangsläufig zu einer akuten Entzündungsreaktion führen müssen, weshalb die indifferentere Bezeichnung „Vaginose“ und nicht „Vaginitis“ gewählt wurde (1). Am häufigsten sind Frauen im reproduktiven Alter mit sexueller Aktivität betroffen, obgleich hinsichtlich der sexuellen Übertragbarkeit noch Unklarheit besteht. Die BV ist mit einem höheren Risiko zur Entwicklung aufsteigender Genitalinfektionen, z.B. Endometritis und Adnexitis, assoziiert. Weiterhin besteht eine Assoziation mit der chronischen Infektion durch humanpathogene Papillomaviren (HPV) und der zervikalen Dysplasie. Bei schwangeren Frauen ist die BV assoziiert mit

Frühgeburtslichkeit, Amnioninfektion und postpartaler Endometritis. Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen des Feten. Definitivonsgemäß gilt die Diagnose BV als gesichert, wenn mindestens drei der folgenden vier Befunde im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung erhoben werden können: dünnflüssiger, homogener Fluor, *fischartiger Amingeruch* nach Zugabe von 10%iger KOH (Kalilauge) zur Fluorprobe, Scheiden pH > 4,5, Nachweis von Clue cells (1). Als solche werden Zellen des Vaginalepithels bezeichnet, deren Oberfläche rasenartig Bakterien anhaften.

Tabelle 1: Übersicht Therapieschemata

Erkrankung	Therapie	Erfolgsaussicht	Kosten einer Kur ¹⁾ (ca.) in Euro
Bakterielle Vaginose (BV)			
Option 1	Metronidazol 2 x 500 mg/Tag p.o. für 7 Tage	70–80 %	15–17
Option 2	Metronidazol-Creme	70–80 %	15
Option 3	Clindamycin-Creme	70–80 %	24
Trichomoniasis²⁾			
	Einmalige orale Gabe von 2 g Metronidazol	90–95 %	15
Kandidose			
Option 1	Lokal: Nystatin, Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol, Ciclopiroxolamin – als Creme und Zäpfchen; Behandlungsdauer 4–6 Wochen	80–90 %	3–15 ³⁾
Option 2 ⁴⁾	Oral Fluconazol 150 mg/Tag für 10 Tage	80–90 %	< 300

¹⁾ Laut Rote Liste 2006; es wurden preisgünstige Generika ausgewählt. Leider unterliegen die meisten Präparate nicht der Kostenerstattung.

²⁾ Mitbehandlung des Partners!

³⁾ Je nach Packungsgröße; es sind Kombipackungen (Creme + Zäpfchen im Handel). Amphotericin-B-Präparate sind deutlich, Ciclopiroxolamin etwas teurer.

⁴⁾ Nur bei schweren und chronisch rezidivierenden Fällen sowohl im Hinblick auf den Preis wie auch auf die zwar seltenen, aber sehr schweren UAW.

Trichomonaden gehören zur Gruppe der Flagellaten und sind obligat anaerob. *Trichomonas vaginalis* ist ein obligat pathogener Keim, der sich auf die Vagina sowie die Prostata bzw. Samenblase spezialisiert hat. Die Infektion mit *T. vaginalis* ist eine der häufigsten beim Geschlechtsverkehr übertragenen Erkrankungen (2). Die Trichomoniasis ist mit einem höheren Risiko zur Entwicklung ascendierender Genitalinfektionen assoziiert (2). Bei Männern verläuft die Infektion zumeist asymptomatisch bis symptomarm. Die Trichomonadeninfektion der Frau ist dagegen meistens durch eine symptomatische Kolpitis mit gelblich-schaumigem Fluor verbunden, welcher einen unangenehmen Geruch aufweist. Die Portio uteri, Vaginalwände und auch Vulva zeigen entzündliche Irritationen. Der Nachweis erfolgt im mikroskopischen Nativpräparat (2). Häufig sind die Trichomonaden nicht allein, sondern stehen in Verbindung mit einer BV.

Erreger der **Kandidose** ist in 80–90% *Candida albicans* und in 5–10% *Candida glabrata* (selten andere Pilze). Die klinischen Symptome sind nicht einheitlich. An der Vulva kommt es zur ödematösen Rötung, die durch weißliche Beläge überlagert sein kann und subjektiv mit

Juckreiz und Brennen einhergeht. Analoge Veränderungen findet man auch in der Scheide mit häufig weißgelblichem, viskösem Fluor. Weitere Beschwerden können eine Dyspareunie oder Dysurie sein. Keines dieser Symptome ist jedoch typisch für die vulvovaginale Kandidose. Durch den Nachweis von Pseudohyphen und/oder Pilzsporen im mikroskopischen Nativpräparat beziehungsweise durch den Nachweis von Pilzen in der Kultur wird die Diagnose gesichert. Durch den Zusatz von 10%iger KOH (Kalilauge) kann die Identifikation der Pseudohyphen/Pilzsporen erleichtert werden (2). Umgekehrt berechtigt allerdings ein negatives Ergebnis im Nativpräparat nicht zu der Annahme, dass keine Pilzinfektion vorliegt. Von einem besiedelten Geburtskanal kann der Erreger bereits auf das Kind übergehen. Die Besiedlung der Vulva und der Vagina mit Sprosspilzen liegt bei Frauen im Alter von 20–45 Jahren bei 10–20%. Bei hormoneller Kontrazeption liegt die Frequenz noch höher. Während einer Schwangerschaft ist die Kolonisierungsrate mit Sprosspilzen erhöht; bei Geburt sind bei etwa 30% aller Frauen Pilze in der Vagina nachweisbar. Eine gestörte Standortflora – z.B. nach einer Antibiotikatherapie – oder ein Diabetes mellitus

begünstigen die lokale Pilzvermehrung. Auch eine präexistente bakterielle Vaginose fördert das Angehen eines Soor.

Therapie

(Zusammenfassung siehe Tabelle 1)

Die Behandlung der BV richtet sich gegen das anaerobe Spektrum. Sieben Tage einer oralen Metronidazoltherapie (2 x 500 mg/Tag) sind dabei ebenso effektiv wie fünf Tage einer lokalen Behandlung. Hierbei werden therapeutische Erfolge hinsichtlich der Symptomatik von bis zu 80% erzielt und mikrobiologische Heilungsraten von 70% (2). Neben Metronidazol hat sich auch Clindamycin bewährt. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine siebentägige Behandlung mit täglich 2% Clindamycin vaginalcreme 5 g ebenso wirksam ist wie die Behandlung mit Metronidazol (2). In der Schwangerschaft kann trotz theoretischer Bedenken nach heutiger Auffassung und nach Beratung der Patientin Metronidazol nach dem ersten Trimenon wie oben beschrieben gegeben werden (1). Im Falle der rezidivierenden BV konnte eine randomisierte Doppelblindstudie zeigen, dass nach zehntägiger lokaler Induktionstherapie mit Metroni-

dazol die weitere zweimal wöchentlich durchgeführte lokale Anwendung von Metronidazol über einen Zeitraum von 16 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate bei den Patientinnen führte (2). Es ist fraglich, ob bei BV eine Mittherapie des Partners einem Rezidiv vorbeugen kann.

Bei Trichomoniasis sind die Erreger gegen Metronidazol empfindlich und nur in seltenen Fällen existiert eine Resistenz. Die einmalige systemische Behandlung mit 2 g Metronidazol oral führt zu Heilungsraten von 90–95 % (2). In seltenen Fällen ist eine längere und höher dosierte Behandlung erforderlich. Hier empfiehlt sich dann eine siebentägige Behandlung mit Metronidazol 2 x 500 mg/Tag p. o. Die Mitbehandlung des Partners (gleiche Dosis, gleiche Dauer) ist sehr wichtig.

Ein vulvovaginaler Pilzbefund sollte zunächst zu einer Suche nach den Ursachen einer Milieuänderung sein. Es ist dabei immer die Frage zu stellen, ob es sich um eine bloße Besiedlung oder um eine echte Infektion handelt, da die asymptomatische Patientin keiner Therapie bedarf. Die symptomatische akute Vaginalkandidose kann lokal oder systemisch behandelt werden. Für die lokale Therapie sind Polyene (Nystatin, Amphotericin B), Imidazole (Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol) und Ciclopiroxolamin-Vaginalzäpfchen und Vaginalcremes im Handel und für die orale Therapie Triazole (Fluconazol, Itraconazol). Die Vaginaltabletten sind in Abhängigkeit vom Produkt an einem, drei bzw. sechs aufeinanderfolgenden Tagen in die Scheide einzuführen (2; 3). Aufgrund zu befürchtender Resistenzentwicklung sollte die orale Applikation nicht als Erstes angewandt werden. Da die Behandlungsergebnisse bei allen Präparaten nahezu gleich sind, sollten die Präferenz der Patientinnen, das Ansprechen auf eine vorausgegangene Therapie, die mögliche Resistenzentwicklung und die Kosten bei der Verschreibung berücksichtigt werden. Die Heilungsraten einer akuten Candida-albicans-Vaginitis durch Lokalthherapie liegen nach vier bis sechs Wochen bei etwa 80–90 % (2). Bei schwerer Vaginalmykose erbrachte die Gabe von

jeweils 150 mg Fluconazol im Abstand von 72 Stunden in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie eine Heilungsrate von 67–80 % (2). Bei der chronisch-rezidivierenden Candida-albicans-Vaginitis sind nach einer zehntägigen Therapie mit 150 mg/Tag Fluconazol und einer sich anschließenden Suppressionstherapie über sechs Monate mit 150 mg/Woche Fluconazol in einer randomisierten Kontrollstudie gute Erfolge erzielt worden. Während der sechsmoatigen Suppressionstherapie blieben 90 % der Patientinnen beschwerdefrei und die symptomatischen Episoden in den nachfolgenden sechs Monaten konnten im Vergleich zu plazebobehandelten Patientinnen um 50 % reduziert werden (2). Bei Candida glabrata sollte eine 14-tägige Therapie mit 800 mg/Tag Fluconazol und bei Candida krusei eine übliche Vaginaltherapie versucht werden (3). Plazebokontrollierte Doppelblindstudien zeigen, dass die Partnermitbehandlung bei Vaginalkandidose keine signifikante Verbesserung der Heilungsrate erbringt. Da Candida albicans in den ersten Lebenstagen und -wochen für das Neugeborene praktisch obligat pathogen ist, muss im Gegensatz zu nichtschwangeren Frauen in der Schwangerschaft auch die Kolonisation lokal über 7–14 Tage behandelt werden (2). Die Wirksamkeit einer lokalen Applikation von Präparaten mit Laktobazillus zur Therapie einer Kandidose und/oder BV ist nicht erwiesen (2).

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/015-028.htm>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/028, Stand: August 2006, Internetquelle zuletzt geprüft: 12. Februar 2007.
2. Eckert LO: Clinical practice. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med 2006; 355: 1244–1252.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMykG), Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Vulvovaginalkandidose (ICD-10: B37.3): <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-004.htm>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/004, Stand: August 2006, Internetquelle zuletzt geprüft: 12. Februar 2007.

*Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Hawighorst
und Prof. Dr. med. Günter Emons,
Göttingen
emons@med.uni-goettingen.de*

FAZIT

Die Diagnosestellung „akute Vulvovaginitis“ gelingt meistens durch exakte Erhebung der klinischen Symptome und Befunde einschließlich der Beurteilung eines mikroskopischen Nativpräparates; nur selten ist ein kultureller Erregernachweis erforderlich. Nicht selten liegen eine BV (bakterielle Vaginose), Trichomoniasis und/oder Kandidose gemeinsam vor.

Zur Behandlung einer BV ist die lokale Applikation von Metronidazol Vaginalcreme oder Vaginaltabletten über fünf Tage indiziert, alternativ Clindamycin-

Creme über sieben Tage. Bei Trichomoniasis reicht eine einmalige orale Gabe von 2 g Metronidazol häufig aus; die Partnertherapie ist wichtig. Bei Vorliegen einer symptomatischen Kandidose gibt es viele gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten. Unter Berücksichtigung der möglichen Resistenzentwicklung und der Kosten sollte die optimale Therapie ausgewählt werden (s. Tab.1). Auf eine Lokalbehandlung mit laktobazillus-haltigen Präparaten kann aufgrund der nicht erwiesenen Wirksamkeit verzichtet werden.

Die Behandlung der Claudicatio intermittens – Stop smoking and keep walking reicht nicht

Allgemeines

Die arterielle Verschlusskrankheit (AVK)¹⁾ gilt als Markererkrankung für eine schwerwiegende generalisierte Atherosomatose. Symptomatische Patienten weisen eine Mortalität von 25–30% in fünf Jahren auf; sie sterben meist an einem Schlaganfall oder Herzinfarkt. Therapieziele sind einmal eine Verbesserung der Claudicatio-Distanz, im Idealfall das völlige Verschwinden der Symptomatik. Zum anderen muss versucht werden, die allgemeine Atherosomatose zu bekämpfen und damit die Morbidität und Mortalität aufzuhalten sowie die Progression der AVK zur kritischen Extremitätenischämie zu verlangsamen.

Zur Verminderung der kardiovaskulären Mortalität ist die Einstellung des Nikotinkonsums eine überaus effektive Maßnahme, wenngleich es für Patienten mit AVK dafür keinen Studienbeleg gibt.

Antihypertensive und stoffwechselbeeinflussende Behandlung

Eine antihypertensive Therapie bei AVK-Patienten mit Ramipril führte nach fünf Jahren zu einer Minderung des absoluten Risikos, einen Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulären Tod zu erleiden: Während 22% der Patienten unter Placebo einen solchen Endpunkt erreichten, waren es bei Ramipril nur 17% (Minderung des Absoluten Risikos [ARR] um 5%, NNT [Number-needed-to-treat] 20). Bei AVK-Patienten mit Typ-2-Diabetes war eine intensive Blutdruckbehandlung unabhängig von der verwendeten Substanzklasse einer moderaten Behandlung überlegen, bezieht man sich auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse.

Während einer fünfjährigen Therapie mit Simvastatin bei AVK-Patienten kam es zu einer absoluten Risikoreduktion bei einem kombinierten Endpunkt aus

Schlaganfall, Herzinfarkt, revascularisierenden Eingriffen und vaskulärem Tod. Während 32,7% unter Placebo diesen Endpunkt erlitten, waren es unter Simvastatin 26,4%, was einer ARR von 6,3% entspricht. Daraus errechnet sich eine NNT von 15,9. Aufgrund dieser Studien wird in den USA eine Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Statin für AVK-Patienten unabhängig vom Blutdruck sowie der Höhe des Cholesterins diskutiert. Eine intensive antidiabetische Therapie führt zwar zu einer signifikanten Verminderung mikrovaskulärer Komplikationen. Allerdings fehlt bislang der entsprechende Nachweis auch für makrovaskuläre Ereignisse.

Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Eine *thrombozytenaggregationshemmende* Behandlung führt nach der Metaanalyse der Antithrombotic Trialist's Collaboration bei AVK-Patienten zu einer Verminderung des Risikos (definiert als Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) von 7,1% auf 5,8% (ARR 1,3%, NNT 77). ASS ist das am häufigsten verwendete Medikament. Zur Dosierung gibt es bei AVK-Patienten keine endgültigen Studien; die Metaanalyse legt nahe, dass 75 bis 150 mg/Tag so effektiv sind wie eine Dosis > 150 mg. Verständlicherweise geht die niedrige Dosis mit weniger gastrointestinalen und Blutungskomplikationen einher. ASS ist in Deutschland nicht zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit AVK zugelassen.

Clopidogrel führte bei Patienten mit AVK im Vergleich zu Aspirin zu einer Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) von 4,9% auf 3,7% pro Jahr (ARR 1,2%, NNT 83), wobei sich der signifikante Unterschied wesentlich von der Reduktion nicht tödlicher Herzinfarkte herleitet. Für die Reduktion der Gesamtsterblichkeit liegt kein Nachweis

vor. Die Kombination von ASS und Clopidogrel bringt keinen Vorteil. Es gibt keinen Beleg dafür, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine Blutungskomplikation hatten, die Umstellung auf Clopidogrel zu einem Zusatznutzen führt. Bei Patienten mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers einen höheren Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel. Dass bei Patienten, die unter ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden, eine Umstellung auf Clopidogrel von Vorteil wäre, ist nicht nachgewiesen.

Antikoagulantien (Phenprocoumon oder Coumadin) werden nur zur Rezidivprophylaxe nach kardialen Embolien, gelegentlich nach Lysebehandlung sowie bei arteriellen Verschlüssen mit überwiegend thrombotischer Komponente eingesetzt. In der Rezidivprophylaxe nach Angioplastie werden fast ausschließlich Thrombozytenfunktionshemmer, nach Bypassoperation und Thrombektomie sowohl Antikoagulantien als auch Thrombozytenfunktionshemmer verwendet.

Die Angioplastie

ist die Therapie der Wahl zur raschen Verbesserung der Gehleistung. Sie wird in Abhängigkeit von den Lebensumständen des Patienten, seiner Multimorbidität, der Verschlusslokalisation und -morphologie durchgeführt. Ein operativer Eingriff erfolgt selten und überwiegend bei langstreckigen Beckenarterienverschlüssen und Veränderungen der Leisten-schlagadern.

Die konservative Therapie

zur Verbesserung der Gehleistung wird bei langstreckigen Verschlüssen der A. femoralis superficialis, bei Mehretagenverschlüssen und bei unzureichendem Erfolg der lumeneröffnenden Maßnahmen

¹⁾ siehe auch Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), 3. Auflage 2004

men durchgeführt. Heutigen Standards genügende vergleichende Studien zur konservativen versus interventionellen Therapie liegen nicht vor. Das *Gehtraining* wird weithin als Basistherapie angesehen. Allerdings gibt es zur Prüfung der Therapieeffektivität keine kontrollierten Studien, die den für eine Medikamentenstudie geforderten Bedingungen entsprechen. Die Therapierrelevanz ist niedrig, da das Training von der Mehrzahl der Patienten nicht oder nicht ausreichend durchgeführt wird. Die Ansprechquote liegt deutlich niedriger als dies bisher angenommen wurde. Notwendige Trainingsgruppen sind bundesweit flächendeckend nicht vorhanden. *Nikotinabstinenz* ist ein wichtiger Ratsschlag, dem nur eine Minderzahl der Patienten folgen kann. Leider verbessert sich die Gehstrecke dieser Patienten nicht, wohl aber wird die Progredienz der AVK vermindert. *Simvastatin* reduziert die Inzidenz einer Claudicatio intermittens bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Angina pectoris im Vergleich zu Placebo. Simvastatin und Atorvastatin verbessern nur die beschwerdefreie Gehstrecke, nicht aber die maximale. *Betablocker* verschlechtern die Gehstrecke nicht. Nach einigen Studien verbessern Captopril, Perindopril und Ramipril die Gehstrecke. Die Studien entsprechen aber meist nicht den heutigen strengen Anforderungen, die an eine Zulassung für diese Indikation gelegt werden.

Cilostazol (Pletal®) ist in den USA seit 1999, in Deutschland seit 2007 zugelassen. Es ist ein Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 3 und führt damit zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie einer Vasodilatation. In einer Metaanalyse von acht randomisierten Studien mit 2702 Patienten wurde eine Verlängerung sowohl der schmerzfreien als auch der maximalen Gehstrecke um 50 % bzw. 67 % während einer 12 bis 24-wöchigen Behandlung gezeigt. Die entsprechenden Parameter der Lebensqualität besserten sich ebenfalls. Die Anwendung von Cilostazol führte nicht zu einer erhöhten kardialen Mortalität, wie sie von Milrinon (Corotrop®), einem anderen Phosphodiesterasehemmer, bekannt ist. Dennoch gilt eine Herzinsuffizienz als Kontraindikation für Cilosta-

zol. In zwei kontrollierten Studien konnte für *Naftidrofuryl* (Dusodril®, Generika) eine signifikante Zunahme der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke gezeigt werden.

Ein Therapieversuch mit einem vasoaktiven Wirkstoff mit gesicherter Evidenz sollte bei Patienten mit lebensqualitätslimitierender Gehstrecke gemacht werden, wenn ein lumeneröffnender Eingriff nicht infrage kommt oder nicht ausreichend erfolgreich war. Für andere Substanzen wie Pentoxifyllin, Buflomedil, Ginkgo biloba, Nikotinsäurederivate, Vitamin E, Folsäure, Vitamin B, Carnitin, Knoblauch und Chelattherapie, gibt es keine validen Studien bzw. sie sind negativ ausgefallen.

Die Verbesserung der Claudicatio-symptomatik durch intravenöse Gabe von Alprostadil (Prostavasin®) sowie mit Wachstumsfaktoren und autologer Knochenmarkstransplantation wird derzeit in klinischen Prüfungen untersucht.

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen:

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al.: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardio-

vascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463–e654.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 2004; Band 31, Sonderheft 3.

3. Deutsche Gesellschaft für Angiologie: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien. Stand Juli 2001. *VASA* 2001; 30 (Suppl. 57): 1–19.

4. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW: Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295: 547–553.

Weitere Literatur beim Verfasser

*Prof. Dr. med. Andreas Creutzig,
Hannover
andreas@creutzig.de*

FAZIT

Die therapeutischen Bemühungen beim AVK-Patienten zielen auf eine Senkung der hohen Mortalität, eine Verlangsamung der Progression sowie – für den Patienten verständlicherweise vordergründig – auf eine Verlängerung der Gehstrecke. Um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, ist die Aufgabe des Rauchens sinnvoll. Ramipril und Simvastatin senken nachweislich die Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Eine thrombozytenfunktionshemmende Behandlung ist notwendig. Der statistisch signifikante Vorteil von Clopidogrel gegenüber ASS bezüglich der Senkung der Rate nichttödlicher Herzinfarkte (ARR 1,2%, NNT 83) ist praktisch nicht relevant. Dies

besonders, da sich die Signifikanz bei Bezug auf die absolute Patientenzahl verliert und sich in Bezug auf weitere Endpunkte wie tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle, weitere vaskulär bedingte Todesfälle, keinerlei Vorteile erkennen lassen.

Eine vasoaktive Therapie sollten Patienten erhalten, wenn sie unter der Einschränkung der Gehstrecke leiden und ein lumeneröffnender Eingriff nicht möglich ist oder nicht ausreichend erfolgreich war. Zur Verbesserung der Gehstrecke kommen gegebenenfalls Cilostazol (Pletal®) und Naftidrofuryl (Dusodril®, Generika) infrage.

Langzeitprophylaxe der Malaria

Etwa 30.000 Fälle von Malaria werden jährlich in industrialisierte Länder importiert. In Deutschland werden pro Jahr etwa 800 Malariafälle gemeldet. Ein hohes Risiko, an einer Malaria zu erkranken, besteht in Afrika südlich der Sahara und in Ozeanien (zwei bis vier Erkrankungen pro 100 Reisende pro Monat), ein relativ niedriges Risiko in Zentral- und Südamerika.

Als Langzeitreisender wird ein Reisender bezeichnet, der nicht immun ist und länger als sechs Monate in ein Malaria-Endemiegebiet reist – dies trifft nach Daten der GeoSentinel Datenbank auf 16 % der Reisenden zu (1). Typische Beispiele sind Rucksackreisende, Diplomaten, Soldaten, Praktikanten oder freiwillige Helfer im Rahmen von Katastropheneinsätzen. Langzeitreisende in Malaria-Endemiegebiete stellen in Zeiten der Globalisierung eine relevante Bevölkerungsgruppe dar. Prophylaxeempfehlungen für diese Reisenden sind nicht einfach auszusprechen. Standardisierungen sind kaum aufgrund wissenschaftlicher Daten zu treffen, da die Reisetile unterschiedlich sind, die Qualität und der Zugang zu adäquater Gesundheitsversorgung differiert. All dies führt dazu, dass kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Malariaarzneimitteln für diesen Personenkreis kaum vorliegen (können). Unterschiedliche Malariainzidenz, Reisedauer, Transmissionsintensitäten sowie lokale Resistenzmuster der Plasmodien erschweren im Einzelfall die Beratung zusätzlich (2).

Hauptziel einer Malariaprophylaxe ist es, Morbidität und Mortalität an Malaria zu verhindern. Da *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, für praktisch alle Todesfälle sowie die meisten schweren Verläufe der Erkrankung verantwortlich ist, richtet sich die Malariaprophylaxe vor allem gegen diese Erregerspezies. Gleichwohl bleibt festzuhalten, dass auch andere humanpathogene Plasmodienspezies, insbesondere *Plasmodium vivax*, zu schweren Krankheitsbildern führen können und überdies in der Lage sind, Schlafformen (sog. Hyp-

nozoiten) in der Leber auszubilden und so Monate bis Jahre nach der Infektion die Krankheit symptomatisch werden kann.

Eine wesentliche Säule effektiver Malariavorbeugung ist die Expositionsprophylaxe. Hier ist zu fordern: Aufenthalt in geschlossenen Räumen während der Dämmerung und nachts, das Tragen heller, weiter Bekleidung, der Gebrauch von Bettnetzen und der Einsatz von Insektizidsprays und Repellentien, die die Wirkstoffe Diethyltolnamid (DEET) oder Picaridin enthalten. Eine neue Arbeit hat die Wirksamkeit der Expositionsprophylaxe gezeigt (3). Gleichwohl muss dem beratenden Arzt klar sein, dass seine Ratschläge diesbezüglich oft ungenügend befolgt werden. Die Bereitschaft, vermeintlich verträglichere, jedoch wirkungslose Maßnahmen (z.B. Einnahme von Vitamin B1 oder Knoblauch) solchen mit nachgewiesener Wirkung vorzuziehen, ist besonders bei Langzeitreisenden ausgeprägt. Der Angst vor der „Chemischen Keule“ muss durch gute Aufklärung begegnet werden.

Die notwendige Ergänzung einer wirksamen Expositionsprophylaxe ist die Chemoprophylaxe. Hier ist die Mitnahme eines Medikamentes zur notfallmäßigen Selbstbehandlung („Stand-by“) von der regelmäßigen Chemoprophylaxe zu unterscheiden. Überschreitet das Risiko von UAW einer Chemoprophylaxe das Risiko einer Malariainfektion, so wird die Mitnahme eines Notfallpräparates angeraten. Entsprechende Empfehlungen für jedes Reiseland finden sich unter www.dtg.org. Das Konzept der notfallmäßigen Selbstbehandlung ist für den medizinischen Laien nicht intuitiv selbstverständlich und bedarf der Erläuterung. Reisende sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Auftreten malariatypischer Symptome zunächst kompetente medizinische Hilfe zu suchen ist. Ist innerhalb von 24 Stunden kein Arzt erreichbar und eine Malariaerkrankung möglich (die minimale Inkubationszeit beträgt ca. eine Woche), so kann die potentiell lebensrettende Selbstbehandlung durchgeführt werden. Danach

ist zur Bestätigung der Diagnose bzw. zur Kontrolle des Therapieerfolges dennoch in jedem Falle ein Arzt aufzusuchen. Das Risiko, an einer Malaria zu erkranken, steigt etwa proportional zu der Zeit an, die in einem Endemiegebiet verbracht wird. Andererseits sinkt mit der Zeit das Risiko, UAW der Malariamedikamente zu bekommen. Aus dieser Perspektive bietet sich eine Chemoprophylaxe für Langzeitreisende besonders an.

Die zur Malariaprophylaxe empfohlenen Medikamente sind im Allgemeinen schon lange im Handel. Wirkungsspektrum, Neben- und Wechselwirkungsprofil sowie die Verträglichkeit sind, wenn auch vor allem bei Kurzzeitreisenden, gut untersucht. Regelmäßig trifft man auf Bedenken bezüglich einer Langzeiteinnahme von Malariamedikamenten, die begründet (UAW, geplante Schwangerschaft, Kinder) oder unbegründet (oft verzerrte Darstellung von UAW durch Kollegen oder Freunde, angebliche Wirkungslosigkeit eines Medikamentes bei Einnahme über längere Zeiträume, Bildung von „Resistenzen“ gegen das Medikament bei Langzeiteinnahme) sein können. Der Datenlage entsprechend und nach aktuellen Empfehlungen der deutschen und englischen Fachgesellschaften (4; 5) können folgende Substanzen, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, zur Malariaprophylaxe verwendet werden. Dabei ist zu beachten, dass nicht jedes Medikament sowohl zur regelmäßigen Chemoprophylaxe als auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung eingesetzt werden kann.

• Mefloquin

kann prinzipiell unbegrenzt eingenommen werden. Das einfache Einnahmeregime (eine Tablette pro Woche) spricht für Mefloquin sowie eine ausreichende Datenlage bei Langzeiteinnahme durch Studien bei Angehörigen des Amerikanischen „Peace Corps“ (4). Ältere Daten zeigen eine Inzidenz schwerer UAW in 1/6000 bis 1/10.600, neuere Daten aus Doppelblind-Studien zeigen eine wesentlich bessere Verträglichkeit. Ein Reisender mit starken Vorurteilen gegen-

über Mefloquin wird einer Langzeiteinnahme voraussichtlich kritisch gegenüberstehen und wenig therapeutisch sein. Ist ein solches Verhalten absehbar und durch eingehende Beratung nicht auszuräumen, so sollte auf ein anderes Präparat ausgewichen werden. Bei hohen Anforderungen an die räumliche Orientierung (Piloten, Taucher) sollte Mefloquin nicht verordnet werden. Zur Verwendung als Notfallmedikament ist Mefloquin geeignet.

Mefloquin ist kontraindiziert bei neuropsychiatrischen Erkrankungen oder Epilepsie in der Vorgeschichte und bei schweren Leberkrankheiten. Auf mögliche Interaktionen mit herzwirksamen Medikamenten und Calcineurininhibitoren wie z. B. Tacrolimus (Prograf®) und Ciclosporin ist zu achten.

● Atovaquon-Proguanil

Diese fixe Medikamentenkombination ist in Deutschland nur für einen Aufenthalt von maximal vier Wochen zugelassen. Andere europäische Länder erlauben eine Gabe über bis zu drei Monate, in den USA kann das Medikament zur Langzeiteinnahme verschrieben werden. UAW wie Übelkeit, Verdauungsstörungen oder Kopfschmerzen sind meist leichter Natur. Da Daten zur „postmarketing surveillance“ nur bis 52 Wochen vorliegen, sollte diese Medikamentenkombination nicht für eine Langzeitprophylaxe eingesetzt werden. Als Notfallmedikament eignet sich Atovaquon-Proguanil ebenfalls gut.

Atovaquon-Proguanil ist bei schwerer Niereninsuffizienz und schweren Leberkrankheiten kontraindiziert. Auf mögliche Interaktionen mit Rifampicin, Metoclopramid, Indinavir und Zidovudin ist zu achten.

● Doxycyclin

Dieses Antibiotikum ist in Deutschland, im Gegensatz zu anderen Ländern wie den USA oder Australien, zur Malaria-prophylaxe nicht zugelassen. Aufgrund der Qualitäten dieser Substanz ist jedoch ein „Off-label-use“ zur Malariaprophylaxe durchaus vertretbar. Es gilt in diesem Falle die erweiterte Aufklärungspflicht. Daten zur Malariaprophylaxe bis zu zwölf

Monaten sind publiziert. In Großbritannien kann das Medikament über zwei Jahre zur Therapie der Akne eingesetzt werden. Das UAW-Profil umfasst photo-toxische Reaktionen (ein guter Sonnenschutz unbedeckter Körperteile sollte immer empfohlen werden), Verdauungsstörungen und Vaginalmykosen, ist jedoch insgesamt als günstig zu beurteilen. Doxycyclin ist nicht zur Verwendung als Notfallmedikament geeignet.

Doxycyclin ist kontraindiziert bei Kindern und Schwangeren sowie bei vorbestehenden Leberkrankheiten. Auf mögliche Interaktionen mit Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Cumarin-Antikoagulantien und Östrogenen ist zu achten.

● Primaquin

Primaquin ist in Deutschland nicht zur Malariaprophylaxe zugelassen. Es wird hierzulande zur Therapie von Gewebeschizonten bei Malaria tertiana eingesetzt. Vorteile dieser Substanz liegen in der guten Lebergängigkeit (Primärprophylaxe) und Verträglichkeit. Das US-amerikanische CDC (Center of disease control) empfiehlt, die Einnahme auf ein Jahr zu beschränken (6), die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) empfiehlt den Einsatz nur in Ausnahmefällen.

Primaquin ist kontraindiziert bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, NADH-Methämoglobin-Reduktasemangel, bei Therapie mit anderen potentiell hämolytischen Medikamenten und bei Schwangerschaft, fraglich auch bei Lupus erythematodes und Rheumatoidea Arthritis. Auf mögliche Interaktionen mit trizyklischen Antidepressiva, Benzodiazepinen, Propranolol und Antikoagulantien ist zu achten.

● Chloroquin

Auch in der Kombination mit Proguanil ist Chloroquin wegen häufiger Resistenzen von *Plasmodium falciparum* im Allgemeinen nicht mehr empfehlenswert. Eine kumulative Gesamtdosis von 100 g (entsprechend etwa einer Dauerprophylaxe von fünf bis sechs Jahren) sollte wegen der Retinotoxizität nach Möglich-

keit nicht überschritten werden. Augenärztliche Untersuchungen sollten alle sechs bis zwölf Monate erfolgen. Chloroquin-Proguanil ist eine mögliche Prophylaxe-Option für Risikoreisende (schwängere Frauen und Säuglinge), wenn eine Reise in ein Endemiegebiet unumgänglich ist. Chloroquin ist auch als Notfallmedikament für Mittelamerika und Teile der Karibik einsetzbar.

Chloroquin ist kontraindiziert bei Epilepsie und kann eine vorbestehende Psoriasis oder Myasthenia gravis verschlimmern. Auf mögliche Interaktionen mit herzwirksamen Medikamenten, Calcineurininhibitoren und Moxifloxacin ist zu achten.

● Artemether-Lumefantrin

Diese Medikamentenkombination ist ausschließlich als Notfalltherapeutikum, nicht jedoch zur regelmäßigen Chemoprophylaxe einsetzbar.

Gelegentlich wird die Mitnahme diagnostischer Schnelltests empfohlen. Es herrscht jedoch weitgehender Konsens, dass solche Tests wegen möglicher falsch-negativer Ergebnisse, Anwendungsfehlern, einer eventuellen Verschleppung einer adäquaten Diagnostik sowie der Gefahr eines beschleunigten Verfalls der Testkomponenten unter tropischen Bedingungen nur im Ausnahmefall dem gut informierten Reisenden empfohlen werden sollten.

In allen Fällen sollten dem Reisenden Adressen von zuverlässigen Ärzten oder guten Krankenhäusern an die Hand gegeben werden. Auf besonders im südlichen Afrika sowie in Südostasien massenhaft im Umlauf befindliche gefälschte Arzneimittel ist hinzuweisen.

Literatur

1. Leder K, Black J, O'Brien D et al.: Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. Clin Infect Dis 2004; 39: 1104–1112.
2. Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P: Prevention of malaria in long-term travelers. JAMA 2006; 296: 2234–2244.

3. Orlandi-Pradines E, Penhoat K, Durand C et al.: Antibody responses to several malaria pre-erythrocytic antigens as a marker of malaria exposure among travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 979–985.

4. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin (DGT): Empfehlungen zur Malaria-vorbeugung: <http://www.dtg.org/malaria.html>. Januar 2007, Internetquelle geprüft: 30. April 2007.

5. Chiodini P, Hill D, Lalloo D et al.: Guidelines for Malaria Prevention in Travellers from the United Kingdom: http://www.hpa.org.uk/publications/2006/Malaria/Malaria_guidelines.pdf. London: Health Protection Agency (HPA), Januar 2007, Internetquelle geprüft: April 2007.

6. Hill DR, Baird JK, Parise ME et al.: Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 402–415.

Prof. Dr. med. Gerd-D. Burchard, Hamburg

*Dr. med. Stephan Ehrhardt, Hamburg
ehrhardt@bni-hamburg.de*

FAZIT

Immer zu empfehlen:

- Genaue Erläuterung des lokalen Malariarisikos sowie der vorherrschenden Transmissionssituation,
- verständliche Schilderung der Symptome der Erkrankung, ihrer Übertragung sowie der Behandlung,
- Expositionsprophylaxe.

Abhängig vom Zielland wird das individuelle Malariarisiko abgeschätzt. Auf die

ser Basis können Hochrisikogebiete sowie Niedrigrisikogebiete identifiziert werden.

Empfehlung für Hochrisikogebiete (z. B. West-, Zentral- oder Ostafrika):

- Kontinuierliche und konsequente Chemoprophylaxe,

Empfehlung für Niedrigrisikogebiete (z. B. Mittelamerika, weite Teile Südamerikas und Asiens):

- Mitnahme eines Notfallmedikamentes.

Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie – der Stand 2007

Die distal-symmetrische Polyneuropathie (DSP) bedingt quälende neuropathische Schmerzen und die schmerzlosen Fußulzera. Dies bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und Verschlechterung der Prognose quoad vitam. Typische neuropathische Symptome umfassen Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesien und Taubheitsgefühl bevorzugt distal in den unteren Extremitäten. Die Schmerzen gehen mit Schlafstörungen und herabgesetzter Leistungsfähigkeit einher. Die Prävalenz der schmerzhaften diabetischen DSP liegt bei 16–26% aller Diabetiker (1, 2). Die Therapie der DSP umfasst vier Ansätze:

1. Prävention mit dem Ziel einer Nahe-Normoglykämie,
2. pathogenetisch begründbare Therapie,
3. Schmerztherapie und
4. Vermeidung von Risikofaktoren und Komplikationen.

1. Kausale Therapie

Der primäre Ansatz zu einer kausalen Therapie basiert auf der Ausschaltung des ätiologischen Faktors Hyperglykämie

durch möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung. Mehrere randomisierte Studien (Oslo-Studie, Stockholm-Studie, DCCT) haben gezeigt, dass eine langfristige Nahe-Normoglykämie bei Typ 1-Diabetikern das Risiko der Ausbildung der peripheren bzw. kardialen autonomen Neuropathie herabsetzt. Allerdings kommt es unter intensivierter Insulintherapie nicht zu einer gänzlichen Prävention der DSP. Wieweit eine intensive Diabetestherapie langfristig das Risiko der DSP bei Typ 2-Diabetikern reduziert, lässt sich aufgrund der heterogenen Datenlage (Kumamoto-Studie, UKPDS) derzeit nicht eindeutig beantworten. Dies gilt auch für die multifaktorielle Risikointervention (Steno Typ 2-Studie) (3). Es besteht jedoch ein Konsens, dass bei allen Diabetestypen Risikofaktoren für die DSP (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) und assoziierte Begleiterkrankungen (Nephropathie, Retinopathie, pAVK, Hypertonie, viszerale Adipositas, Dyslipidämie) erfasst und therapiert (initial durch Lebensstilmodifikation) werden müssen (4, 5).

2. Pathogenetisch begründbare Therapie

Es handelt sich hierbei um medikamentöse Therapieformen, die aus den pathogenetischen Konzepten der diabetischen Neuropathie heraus entwickelt wurden, von denen lediglich die antioxidative Therapie mit Alpha-Liponsäure zur symptomatischen Therapie der DSP zugelassen ist (3). Eine Metaanalyse von vier Studien zeigte, dass die Infusionstherapie mit Alpha-Liponsäure über drei Wochen mit 600 mg/Tag (15 Infusionen) zu einem signifikanten Rückgang der neuropathischen Symptome wie Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl führt (6). Die SYDNEY 2-Studie zeigte kürzlich, dass eine orale Therapie mit 600–1800 mg über fünf Wochen ebenfalls effektiv ist, wobei die NNT für einen $\geq 50\%$ igen Rückgang der neuropathischen Symptome bei 2,8–4,2 lag (7). Hervorzuheben ist, dass die Substanz auch eine Besserung der neuropathischen Defizite wie Sensibilitätsstörungen bewirkt (6, 7). Alpha-Liponsäure ist allerdings als rezeptfreie Substanz nicht erstattungsfähig.

3. Die Schmerztherapie

gestaltet sich schwierig, da nur bei etwa 1/3 der Patienten eine mindestens 50%ige, durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion zu erwarten ist. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass multiple Mechanismen zur Generierung der neuropathischen Schmerzen beitragen (8, 9). Die derzeit relevanten Therapieoptionen mit den entsprechenden Numbers-needed-to-treat (NNT), definiert als Schmerzreduktion $\geq 50\%$ und Numbers-needed-to-harm (NNH), definiert als Studienabbrüche wegen UAW, zeigt Tabelle 1. Generell gilt eine Substanz ab einer NNT von etwa > 6 als nicht gut wirksam. Relativ niedrige NNH und damit verstärkte Toxizität zeigen Antidepressiva vom Typ der nicht selektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmer (NSMRI; z. B. Amitriptylin, Imipramin etc.) und das „atypische“ Analgetikum Tramadol. Allerdings ist ein direkter Vergleich der NNT aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns problematisch, da z. B. die älteren NSMRI in Cross-over-Studien, die The-

rapieabbrüche unberücksichtigt ließen, getestet wurden, während die neueren Substanzen in Parallelgruppenstudien geprüft wurden, die Therapieabbrüche mitauswerten. Die Differentialpharmakotherapie unter Berücksichtigung des Wirkungs- und UAW-Spektrums bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Vor Beginn der Therapie sollten einige allgemeine Merkregeln beachtet werden:

1. Das wirksame Medikament muss bei jedem einzelnen Patienten durch Erprobung gefunden werden (cave: Kontraindikationen, Interaktionen).
2. Jeder Patient benötigt eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und UAW (sorgfältige Titration).
3. Die Wirkungslosigkeit des Medikaments sollte erst nach mindestens zwei bis vier Wochen Therapie bei ausreichender Dosierung beurteilt werden.

Das Therapiearsenal zur Linderung des neuropathischen Schmerzes wurde zuletzt durch den dualen selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehem-

mer (SNRI) Duloxetin (10–12) und durch das Antikonvulsivum Pregabalin, einen spezifischen Blocker der α_2 , δ -Untereinheit der Kalziumkanäle, bereichert.

Antidepressiva

Die älteren NSMRI werden von einigen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen, sind jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (Sedierung, Mundtrockenheit u. a.) bei vielen Diabetikern, insbesondere bei Multimorbidität bzw. kardiovaskulären Komorbiditäten, problematisch bzw. kontraindiziert. Amitriptylin zeigt möglicherweise die stärkste Wirkung. Die mediane Tagesdosis liegt bei 75 mg, also niedriger als beim Einsatz als eigentliches Antidepressivum, und es besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Der Effekt ist bei Patienten mit und ohne Depression vergleichbar und tritt unabhängig von einer gleichzeitigen Stimmungsaufhellung auf. Die selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) wie z. B. Citalopram und Paroxetin sind nicht zugelassen, da bei ihnen überzeugende Belege zur Wirksamkeit fehlen (13).

Tabelle 1: Therapieoptionen bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie

Therapieansatz	Substanz/Maßnahme	Tagesdosis	Besonderheiten	NNT
Nahe-Normoglykämie, MFRI	Lifestyle, OAD, Insulin	Individuelle Anpassung	Ziel: $HbA_{1c} \leq 6,5\%$	
Pathogenetisch begründbare Therapie, keine UAW	Alpha-Liponsäure ¹⁾	600 mg als Infusion i. v. 600–1800 mg oral	Dauer: 3 Wochen Studiendauer: 5 Wochen	6,3* 2,8–4,2*
Symptomatische Therapie	<i>NSMRI-Antidepressiva</i>			
	Amitriptylin ²⁾ Desipramin ²⁾ Imipramin ²⁾ Clomipramin ²⁾	(10–)25–150 mg (10–)25–150 mg (10–)25–150 mg (10–)25–150 mg	NNH: 15 NNH: 24 KWB NNH: 8,7	2,1 2,2/3,2 1,3/2,4/3,0 2,1
	<i>SNRI-Antidepressiva</i>			
	Duloxetin ²⁾	60–120 mg	NNT 60 mg, 120 mg	5,3, 4,9
	<i>Antikonvulsiva</i>			
	Gabapentin ²⁾ Pregabalin ²⁾	900–3600 mg 300–600 mg	Hohe Dosis NNT 300 mg, 600 mg	3,8/4,0 5,9; 4,2
	<i>Schwache Opiode</i>			
	Tramadol ²⁾	50–400 mg (20–160 Tr.)	NNH: 7,8	3,1/4,3***
	<i>Lokale Therapie</i>			
	Capsaicin (0,075%) Creme	4 x/Tag topisch	Maximaldauer: 8 Wochen	5,7**
Therapierefraktäre Schmerzen	<i>Starke Opiode</i> Oxycodon ²⁾ Invasive Maßnahmen		10–120 mg	Add-on-Therapie Spezialist erforderlich
Nichtpharmakologische Therapie	TENS, HFMS, Krankengymnastik Balneo-, Entspannungstherapie Akupunktur Psychologische Unterstützung			Keine UAW Keine UAW Unkontrollierte Studien

¹⁾ Derzeit nicht erstattungsfähig; ²⁾ einschleichende Dosierung empfohlen; * $\geq 50\%$ ige Symptomreduktion nach 3 Wochen bzw. 5 Wochen; ** NNT bei neuropathischen Schmerzen, cave: Sensibilitätsstörungen; *** Die Zahlen 3,1/4,3 usw. bedeuten: es liegen zwei Studien vor, eine mit NNT 3,1 und eine mit 4,3; OAD = orale Antidiabetika; MFRI = multifaktorielle Risikointervention; TENS = transkutane elektrische Nervenstimulation; HFMS = hochfrequente Muskelstimulation; KWB = Konzentrations-Wirkungs-Beziehung belegt; NNT = Number-needed-to-treat; NNH = Number-needed-to-harm; UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Duloxetin wirkt über eine Aktivierung der deszendierenden inhibitorischen serotoninerger und noradrenerger Bahnen. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses SNRI wurde in drei kontrollierten Studien in einer Dosierung von 60 und 120 mg/Tag über zwölf Wochen evaluiert. In allen drei Studien ließ sich der über 24 Stunden gemittelte Schmerz signifikant mit beiden Dosierungen im Vergleich zu Plazebo reduzieren, wobei der Unterschied zwischen Duloxetin und Plazebo bereits nach einer Woche Signifikanzniveau erreichte. Je höher das initiale Schmerzniveau, umso stärker war die Schmerzzunahme, jedoch unabhängig von Diabeseinstellung und -dauer (14). Die Ansprechquoten, definiert als Schmerzreduktion $\geq 50\%$, lagen bei 48,2% (120 mg), 47,2% (60 mg) und 27,9% (Plazebo), entsprechend einer NNT von 4,9 (95% CI: 3,6–7,6) für 120 mg und 5,3 (3,8–8,3) für 60 mg (10–12). Eine Dosissteigerung von 60 auf 120 mg/Tag bewirkte im Mittel eine nur marginal stärkere Schmerzreduktion, sollte aber bei nicht ausreichender Wirkung bei guter Verträglichkeit individuell versucht werden. Die häufigsten UAW (Übelkeit, Somnolenz u.a.) sind in der Regel mild bis mäßig ausgeprägt, transient und sistieren nach einigen Tagen. Duloxetin führt nicht zu einer Gewichtszunahme. Obgleich in den o.g. Studien keine initiale Titrierung auf 60 mg/Tag vorgenommen wurde, empfiehlt sich eine Startdosis von 30 mg mit weiterer Titration auf 60 mg nach 4–5 Tagen, um initiale UAW zu minimieren.

Antikonvulsiva

Für Pregabalin wurde die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit in einer gepoolten Analyse von sechs Studien über

fünf bis elf Wochen bei 1346 Diabetikern mit schmerzhafter Neuropathie untersucht. Die Ansprechquoten mit Schmerzreduktion $\geq 50\%$ lagen bei 46% (600 mg), 39% (300 mg), 27% (150 mg) und 22% (Plazebo), entsprechend einer NNT von 4,2, 5,9 und 20,0. Die häufigsten UAW unter 150–600 mg/Tag sind Schwindel, Somnolenz u. a. (15). Die Studienlage für Pregabalin bei schmerzhafter DSP ist im Vergleich zu Gabapentin deutlich solider und die Titrierung der Dosis erheblich vereinfacht. Gabapentin wird häufig unterdosiert. In der einzigen relevanten Studie bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie betrug die Dosis in 76% der Fälle 3600 mg/Tag (16).

Unter den Natriumkanalblockern kann Carbamazepin aufgrund einer unzureichenden Studienlage nicht empfohlen werden. Die Nachfolgesubstanz Oxcarbazepin (17) wurde bei nur marginaler Wirksamkeit aus der klinischen Prüfung zurückgezogen. Weitere Antikonvulsiva wie Topiramat (18) und Lamotrigin (19) konnten ebenfalls nicht überzeugen, während Lacosamid noch in Phase III-Studien geprüft wird.

Opiode

Unter den schwachen Opioiden wurde Tramadol als wirksam beschrieben (21), während Tilidin nicht untersucht wurde. Stärkste neuropathische Schmerzen erfordern den Einsatz von starken Opioiden wie Oxycodon (22).

Obwohl nur wenige Daten zur Kombinationstherapie vorliegen, sind in der Praxis häufig Kombinationen verschiedener Substanzklassen bei therapieresistenten Schmerzen unumgänglich. In einer viel beachteten Studie war die maximal tole-

nable Dosis von Gabapentin und Morphin in der Kombination signifikant niedriger und zwar bei deutlich besserer Wirksamkeit als unter der jeweiligen Monotherapie (23). Eine Kombinationstherapie mit Antidepressiva und Antikonvulsiva kann ebenfalls sinnvoll sein, insbesondere wenn die Monotherapie in höherer Dosierung wegen UAW nicht toleriert wird. Größere direkte Vergleichsstudien zwischen allen o.g. Substanzen liegen nicht vor. Bei einer Kombination von Tramadol und Duloxetin ist daran zu denken, dass beide Substanzen serotoninagonistische Eigenschaften besitzen, so dass entsprechende UAW bis hin zum Serotonin-Syndrom auftreten können.

Nichtpharmakologische Therapie

Nichtpharmakologische Therapieoptionen wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) sollten stets mitberücksichtigt werden, da sie praktisch frei von UAW sind und von Patienten vielfach bevorzugt werden. Kürzlich konnte ein günstiger Effekt einer hochfrequenten Muskelstimulation (HFMS) im Vergleich mit TENS auf die neuropathischen Symptome bereits nach drei Behandlungstagen nachgewiesen werden (24). Unter einer frequenzmodulierten elektromagnetischen Nervenstimulation (FREMS) mit zehn Behandlungen über maximal drei Wochen ließen sich die neuropathischen Schmerzen im Vergleich zur Plazebostimulation signifikant reduzieren (25). Für Akupunktur liegen keine kontrollierten Studien vor. Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Depression sowie Schmerzen und Depression ist die Notwendigkeit einer psychologischen Unterstützung der Patienten stets zu überprüfen.

Tabelle 2: Differentialtherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

	Duloxetin	Pregabalin	NSMRI	Opiode	Alpha-Liponsäure
Depression	+*	n*	+	n	n
Adipositas	n	–	–	n	n
Schlafstörungen	+	+	+	+	nu
Koronare Herzkrankheit	n	n	–	n	n
Autonome Neuropathie	nu	nu	– [§]	– [§]	+

Effekt: + = günstig; – = ungünstig; n = neutral; nu = nicht untersucht

* anxiolytischer Effekt bei generalisierter Angststörung (GAD), [§]cave: anticholinerge UAW, [§]cave: Verlangsamung der Magen-Darm-Passage bei gastrointestinaler Neuropathie

Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis von 25 Positionen, das beim Verfasser abgerufen werden kann. Nur die wichtigsten vier Literaturstellen sind im Folgenden aufgeführt.

3. Ziegler D: Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 250–266.

7. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al.: Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–2370.

12. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et al.: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–1420.

14. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.

Prof. Dr. med. Dan Ziegler, FRCP(E), Düsseldorf
dan.ziegler@ddz.uni-duesseldorf.de

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. F. A. Gries, Düsseldorf, zu Dank verbunden.

FAZIT

An der Spitze der Überlegungen zur Vermeidung/Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie muss der Versuch der Prävention stehen. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den möglichen Therapieoptionen, die Tabelle 2 zeigt differentialtherapeutische Überlegungen auf. Die individuelle Verträglichkeit der jeweiligen Substanz ist ein wesentliches

Kriterium für die Therapieentscheidung. Das pharmakologische Therapiearsenal bei neuropathischen Schmerzen wurde in den letzten Jahren erfolgreich erweitert. Es fehlen aber noch direkte Vergleiche der verfügbaren Substanzen, Studien zur Langzeit-Effektivität und -Verträglichkeit, Kombinationstherapien, Schmerz-Mechanismus- und Schmerz-

Typ-orientierte Therapien, nichtpharmakologische Ansätze und Kosten-Nutzen-Analysen.

Erklärung zum Interessenskonflikt:
D. Ziegler hat Honorare für Vorträge, Beratung und Forschungsmittel von den Firmen Lilly, Pfizer, Schwarz-Pharma und Meda erhalten.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Diabetesprophylaxe mit Rosiglitazon oder Ramipril? Geplatzte Träume!

Vor zwei Jahren konnte man lesen: „Wenn sich die pathophysiologischen Vorstellungen als wahr erweisen, wären Glitazone nicht nur zur Senkung von Blutzucker und HbA_{1c} geeignet, sondern auch und besonders, um die wesentlichen Risiken des Diabetikers – die kardiovaskulären Komplikationen – zu verhindern.“ Man bezog sich dabei unter anderem auf die Studien PROactive und DREAM (1).

PROactive (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) wurde schon an dieser Stelle (in AVP) ausführlich kommentiert (2). In summa: Innerhalb von 2,9 Jahren erlitten unter

Plazebo 7,5 % und unter Pioglitazon (15 bis 45 mg/Tag) 10,8 % der Patienten eine Herzinsuffizienz. Das absolute Risiko wurde durch Pioglitazon also um 3,3 % erhöht. Zur Sicherheitslage bei längerfristiger Anwendung sind keine Aussagen möglich.

Über DREAM soll nachfolgend berichtet werden.

1. DREAM – das Studienprotokoll

In einem 2 x 2 faktoriellen Design wurde in der DREAM-(Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazo-

ne Medication) Studie gleichzeitig überprüft, ob Rosiglitazon (Avandia®) und/oder der ACE-Hemmer Ramipril (Delix® u.a.) zur Diabetesprophylaxe geeignet sind.

Einbezogen wurden 5269 Hochrisikopersonen (≥ 30 Jahre, 60 % Frauen). 14 % hatten einen pathologischen Nüchternblutzuckerwert (NB 110–126 mg/dl), 58 % wiesen eine pathologische Glukosetoleranz (Zwei-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest, oGTT, zwischen 140 und 200 mg/dl) auf, 28 % hatten beide Störungen. Die Studie wurde aufgrund der beobachteten kardiovaskulären Probleme fünf Monate vor

dem geplanten Ende abgebrochen, sodass die mittlere Studiendauer nur drei Jahre betrug. Nach einer einfachblinden Plazebophase über 17 Tage wurde randomisiert: Rosiglitazon versus Plazebo und Ramipril versus Plazebo. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wurde in beiden Fällen definiert als Diabetes oder Tod.

2. Rosiglitazon in DREAM (3)

Unter Rosiglitazon (4–8 mg/Tag) sank der mediane NB um 9 mg/dl und der Zwei-Stunden-oGTT-Wert um 29 mg/dl im Vergleich zu Plazebo. Diabetesdia-

gnosen wurden unter Rosiglitazon deutlich seltener gestellt (10,6 %) als unter Plazebo (25,0 %) (Tabelle 1).

Hinsichtlich der Gesamtmortalität gab es keine Unterschiede. Kardiovaskuläre Ereignisse traten unter Rosiglitazon häufiger (2,9 %) auf als unter Plazebo (2,1%)! Besonders deutlich waren die Differenzen bei Herzinfarkt und Herzinsuffizienz ($p = 0,01$). Auch periphere Ödeme traten unter Rosiglitazon häufiger auf (6,8 %) als unter Plazebo (4,9 %). Am Studienende hatten die Patienten unter Rosiglitazon im Mittel 2,2 kg mehr zugenommen als die Plazebopatienten.

3. Ramipril in DREAM (4)

Ramipril (bis zu 15 mg/Tag) führte zwar bei mehr Patienten zu Normoglykämie als Plazebo, ein klinisch relevanter Einfluss auf die Diabeteshäufigkeit und die Mortalität war jedoch nicht festzustellen (Tabelle 2).

Es bleibt die Frage, warum die Studienautoren auf die Idee gekommen sind, Ramipril als Diabetesprophylaktikum zu erproben, obwohl in der HOPE-(Heart Outcomes Prevention Evaluation)Studie (5) gezeigt wurde, dass bei Hochrisikopatienten der primäre Endpunkt

Tabelle 1: Rosiglitazon in DREAM im Vergleich zu Plazebo [modifiziert nach (3)]

Ereignisse	Plazebo (n = 2634) %	Rosiglitazon (n = 2635) %	ARR %	NNT n	NNH n	NNK n
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	26,0	11,6	14,4	7	—	—
Diabetes	25,0	10,6	14,4	7	—	—
Tod	1,3	1,1	0,2	500	—	—
Kardiovaskuläre Ereignisse	2,1	2,9	- 0,8	—	125	—
Herzinfarkt	0,3	0,6	- 0,3	—	333	—
Schlaganfall	0,2	0,3	- 0,1	—	1000	—
Kardiovaskulärer Tod	0,4	0,5	- 0,1	—	—	1000
Herzinsuffizienz	0,1	0,5	- 0,4	—	250	—
Angina pectoris	0,8	0,9	- 0,1	—	1000	—
Revaskularisation	1,0	1,3	- 0,3	—	333	—

ARR: absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion (% Plazebo minus % Rosiglitazon)

NNT: Number-needed-to-treat (100 dividiert durch positive ARR)

NNH: Number-needed-to-harm (100 dividiert durch negative ARR)

NNK: Number-needed-to-kill (100 dividiert durch negative ARR)

Tabelle 2: Ramipril in DREAM im Vergleich zu Plazebo [modifiziert nach (4)]

Ereignis	Plazebo (n = 2646) %	Ramipril (n = 2623) %	ARR %	NNT n	NTN n
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	19,5	18,1	1,4	71	70
Diabetes	18,5	17,1	1,4	71	70
Tod	1,2	1,2	0	∞	∞
Regression zur Normoglykämie	38,2	42,5	4,3	23	22

NTN: Number-treated-needlessly (NNT minus 1)

Alle anderen Abkürzungen siehe Tabelle 1

(Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) durch Ramipril im Verlauf von 4,5 Jahren nur um 3,8% (Plazebo 17,8%, Ramipril 14%) gesenkt wurde und ein neu diagnostizierter Diabetes nur um 1,8% (Plazebo 5,4%, Ramipril 3,6%) seltener auftrat. Haben die Studienautoren sich selbst durch die immer wieder von ihnen verbreiteten hohen Werte der relativen Risikoreduktion von 22% (statt der ARR: 3,8%) bzw. 34% (statt der ARR: 1,8%) täuschen lassen? Der nur marginale Effekt von ACE-Hemmern (ARR: 0,2–3,5%) und AT₁-Antagonist (ARR: 1,0–3,3%) bei der Diabetesprophylaxe geht auch aus einer neueren Metaanalyse (5; 6) hervor.

Literatur

1. Erdmann E, Hanefeld M: Glitazone – eine antidiabetische Substanzklasse aus kardiologischer Sicht: Neue Aspekte für eine gefäßorientierte Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 2. Dtsch Ärztebl 2004; 101: A 2954–2961.

2. Meyer FP: Pioglitazon – geeignet zur Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2006; 33: 42–44.

3. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al.: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096–1105.

4. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al.: Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2006; 355: 1551–1562.

5. Meyer FP: HOPE – Wie groß ist die Hoffnung tatsächlich? BDI aktuell 2003; Nr. 2: 10–12.

6. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 821–826.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de

FAZIT

Rosiglitazon senkt über drei Jahre die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens eines Diabetes. Aufgrund der beträchtlichen kardiovaskulären Komplikationen ist es aber als Diabetesprophylaktikum ungeeignet (DREAM). Auch bei Diabetikern sollte wegen der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz Zurückhaltung mit der Verordnung von Rosiglitazon oder Pioglitazon (PROactive) geboten sein.

Ramipril und andere ACE-Hemmer sowie AT₁-Antagonisten sind zur Prophylaxe eines Diabetes ungeeignet.

Eine neue Applikationsform für Terbinafin: ein Fortschritt in der Behandlung der Tinea pedis

Terbinafin, ein Allylderivat, wird schon seit langer Zeit mit Erfolg zur Behandlung aller möglichen Formen von Mykosen eingesetzt, und zwar sowohl systemisch als auch topisch. Die Leitlinien zur Therapie von Mykosen (1) geben vor, dass die anerkannten Wirkstoffklassen der topischen Antimykotika im allgemeinen ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen, und weiterhin noch drei bis vier Wochen über die klinische Heilung hinaus, angewandt werden sollen, um so Rezidive so weit wie möglich zu vermeiden. Eine Ausnahme von dieser Regel gilt nur

für die Behandlung der Tinea pedis mit Terbinafin, das so mykotoxisch wirksam ist, dass eine siebentägige Anwendung für die Abheilung ausreichend ist. Dies wurde in mehreren Studien belegt, die von Korting und Rychlik zusammengestellt wurden (2).

Nun ist eine spezielle neue galenische Applikationsform auf den Markt gekommen, die die Wirksamkeit von Terbinafin in einem solchen Ausmaß steigern soll, dass eine einzige Anwendung die Tinea pedis zum Ausheilen bringt. Neu ist an dieser Applikationsform, dass Terbinafin

in einer Konzentration von 1% nicht mehr in eine herkömmliche Creme eingearbeitet wurde, sondern in eine solche Lösung, die aus Polyacrylamid-co-isooctylacrylat, Hyprolose, mittelkettigen Triglyzeriden und Ethanol besteht. Diese Lösung wird einmalig auf die befallenen Areale beider Füße aufgebracht (Interdigitalräume, Zehen, Fußsohlen und seitlicher Fußrand), danach verdunstet das Ethanol innerhalb von etwa zwei Minuten und zurück bleibt ein Film. Deswegen wird diese Lösung als FFS (film forming solution) bezeichnet (im Handel als Lamisil once™). Gemäß MHRA (3),

die die verfügbaren Daten zu Terbinafin FFS für die einzige zugelassene Indikation (Tinea pedis) zusammengestellt hat, ergibt sich, dass der Film wasserdicht ist und einen okkludierenden Effekt ausübt. Der darin enthaltene Wirkstoff wird nach und nach freigesetzt und kann in die Haut so gut penetrieren, dass im Vergleich zu der konventionellen 1%igen Cremeform eine 2,7-fach erhöhte Konzentration von Terbinafin in der Haut zustandekommt. Vier Stunden nach der Anwendung finden sich 53% der applizierten Dosis im Stratum corneum wieder, nach 24 und auch 48 Stunden noch 6% und nach 72 Stunden etwa 1%. Da das Stratum corneum ein Depot bildet, finden sich selbst nach 13 Tagen immer noch 24 ng Terbinafin pro cm². Der Film selber hält etwa drei Tage, danach ist er von der Haut weitgehend verschwunden. In mehreren Studien (Vergleichsstudien, Dosisfindungsstudien) konnte die Wirksamkeit von Terbinafin 1% FFS belegt werden. Hierbei war von besonderem Interesse, ob die einmalige Anwendung in Form der FFS genauso wirksam ist wie die siebenmalige Anwendung als Creme. Dies ist in der Tat der Fall: misst man die Abheilung der Tinea pedis nach sechs Wochen und nimmt die klinische Abheilung, negative Kulturen und einen negativen mikroskopischen Befund zum Maßstab, so betrug die Heilung 73% bei der neuen Formulation FFS und 76% bei der herkömmlichen Creme.

Die häufigen Rezidive der Tinea pedis bei der Behandlung mit herkömmlichen Cremes rühren von der unregelmäßigen und oft zu früh abgebrochenen Therapie, die kontinuierlich und ohne Unterbrechung durchgeführt werden muss, kurz also von mangelnder Therapietreue. Terbinafin FFS aber erfordert nur ein einmaliges Auftragen, keine Therapietreue. Allerdings ist das Mittel bisher ausschließlich für die Behandlung der Tinea pedis erprobt, nicht für andere Mykosen der Haut.

Die Kosten sind vergleichbar. Vier Gramm des Handelsproduktes von Terbinafin 1% FFS, ausreichend für die notwendige einmalige Anwendung, kosten 14,98 Euro, und 30 g 1% Terbinafin-Creme, ausreichend für die notwendige siebenmalige Anwendung, kosten 14,60 Euro.

Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft: Tinea der freien Haut. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/002. In: Korting HC, Callies R, Reusch M et al. (Hrsg.): Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. 4. Aufl., 2005; 117–123.

2. Korting HC, Kilburg A, Rychlik R: 1%ige Terbinafin-Creme zur Kurzzeittherapie bei Tinea pedis. Dtsch Apoth Ztg 2007; 141: 3428–3432.

3. Medicine and Healthcare products Regulatory Agency: Lamisil once 1% cutaneous solution. PL 00030/0213: <http://www.mhra.gov.uk>. Dezember 2005, Internetquelle geprüft: 30. April 2007.

Weitere Literatur zu Details kann vom Verfasser angefordert werden. Der Autor unterhält zum Hersteller keinerlei Verbindungen.

*Prof. Dr. med. Roland Niedner, Potsdam
rniedner@klinikumebv.de*

FAZIT

Die Wirksamkeit von Terbinafin 1% FFS, einer neuen galenischen Zubereitung, die einmalig angewandt werden kann, ist derjenigen von Terbinafin 1% Creme über sieben Tage vergleichbar. Der Vorteil von FFS ist die einfache einmalige Anwendung. Die Kosten liegen gegenüber der herkömmlichen Therapie nicht höher.

Lanthanarbonat – ein neuer Phosphatbinder

Bei schwer niereninsuffizienten Patienten sind die Phosphat Spiegel erhöht und sollten zur Vorbeugung und Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus gesenkt werden. Dies geschieht über eine Verminderung der Phosphataufnahme in der Nahrung und durch phosphatbindende Arzneimittel.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind sehr effektiv, können aber zu unerwünschten Langzeitwirkungen mit Anreicherung des Aluminiums in Knochen und Gehirn führen. Kalziumhaltige

Phosphatbinder erhöhen den Kalziumspiegel im Blut und führen so zu einer Steigerung des Kalzium-Phosphat-Produktes. Dies wird als Ursache der starken Neigung zu Gefäßverkalkungen bei Nierenkranken angesehen und damit als ein Faktor für die massiv erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit dieser Patienten. Es ist jedoch sicher nicht der einzige wichtige Faktor für die erhöhte Atheroskleroseneigung bei niereninsuffizienten Patienten (1). Kalziumhaltige Präparate sollten trotz dieser Überlegungen nach wie vor als Standardtherapie angesehen

werden (2). Sevelamer (3) besitzt diese Nachteile nicht, da es ein kalziumfreier Phosphatbinder ist. Es ist aber leider nicht ganz so effektiv wie z. B. die aluminiumhaltigen Arzneimittel und außerdem sehr teuer (s. Tabelle 1).

Jetzt ist ein neues phosphatresorptionshemmendes Medikament für Patienten, die mit der Bauchfell- oder der Hämodialyse behandelt werden, zugelassen worden: Lanthanarbonat (Fosrenol® Kautabletten zu 250, 500, 750 und 1000 mg). Es soll zu den Mahlzeiten in einer Dosis-

nung von 3 x 250–1000 mg/Tag eingenommen werden. Die meisten Patienten benötigten zur effektiven Phosphatsenkung Tagesdosen zwischen 1500 und 3000 mg. Die Wirksamkeit scheint ungefähr der kalziumhaltiger Präparate oder der des Sevelamer zu entsprechen (4; 5). Es hat den Vorteil, dass es nicht zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut führt.

Übelkeit und Erbrechen werden etwas häufiger als bei kalziumhaltigen Phosphatbindern angegeben. In bis zu 14 % musste Lanthanarbonat wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen wieder abgesetzt werden (4). Befürchtungen, es könnte durch Lanthanarbonat ähnliche Probleme wie durch Aluminium (Knochen- und ZNS-Toxizität) geben, scheinen sich bisher nicht zu bewahrheiten: In Studien über bis zu vier Jahren Dauer konnten bisher keine Spätschäden durch Lanthanarbonat in Knochen oder Leber nachgewiesen werden (6). Anreicherungen im Gehirn gibt es wohl nicht in nennenswertem Umfang. Wesentliche Interaktionen oder Resorptionsbehinderungen anderer Medikamente sind bisher nicht gefunden

worden. Bei Medikamenten mit bekannten Wechselwirkungen mit Antazida wird dennoch ein Sicherheitsabstand von zwei Stunden vor und nach Einnahme von Lanthanarbonat empfohlen (z.B. Ketoconazol, Tetrazykline).

Literatur

1. Nikolov I, Joki N, Druke T, Massy Z: Beyond phosphate-role of uraemic toxins in cardiovascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3354–3357.
2. Friedman EA: Calcium-based phosphate binders are appropriate in chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 704–709.
3. KBV, AkdÄ: Sevelamer (Renagel®). *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: Wirkstoff aktuell 02/2005.
4. Finn WF: Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 191–202.

5. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al.: Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c8–19.

6. Freemont T, Malluche HH: Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63: 138–145.

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

FAZIT

Mit Lanthanarbonat gibt es eine neue Therapieoption zur Behandlung der Hyperphosphatämie. Wegen der hohen Tagestherapiekosten und der noch nicht sicher auszuschließenden Langzeitwirkungen auf Knochen und Leber wird es zunächst ein Reserve-medikament sein.

Tabelle 1: Tagestherapiekosten einiger Phosphatbinder (nach ifap-Liste, Stand 21.1.07)

Substanz	Präparat	Dosierung/Tag	TTK (€)
Kalziumcarbonat	Kalziumcarbonat versch. Anbieter	3 x 500–1000 mg	0,26–0,52
Kalziumacetat	Kalziumacetat versch. Anbieter	3 x 500–950 mg	0,27–0,42
Aluminiumhydroxid	Phosphonorm® u. a.	3 x 300–600 mg	1,27–2,54
Algeldrat	Antiphos	3 x 600–1200 mg	1,12–2,24
Sevelamer	Renagel®	3 x 800–1600 mg	4,95–9,90
Lanthanarbonat	Fosrenol®	3 x 250–1000 mg	5,75–10,55

TTK = Tagestherapiekosten

MEDAL – Keine Medaille für Etoricoxib!

Anlässlich der Marktrücknahme von Vioxx® (Rofecoxib) am 30.09.2004 und von Bextra® (Valdecoxib) am 07.04.2005 erschienen in AVP (Oktober 2005) zwei

ausführliche Kommentare (1; 2). Brune formulierte: „Cyclooxygenasehemmer sind immer noch die am meisten gebrauchten Wirkstoffe weltweit ... Es han-

delt sich also um einen attraktiven, aber auch sehr umkämpften und emotional befrachteten Markt.“ (2).

Unter diesem Aspekt ist die gegenwärtige Diskussion um das neue Coxib Etoricoxib (Arcoxia® 60 mg/ -90 mg/ -120 mg Filmtabletten von MSD) aufschlussreich und interessant.

1. Das MEDAL-Programm

Im MEDAL-(Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) Programm sollte die kardiovaskuläre Sicherheit von zwei antiinflammatorischen Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Osteoarthritis und Rheumatoid-Arthritis getestet werden (= primärer zusammengesetzter Endpunkt). Konkret sollte die Nicht-Unterlegenheit

von Etoricoxib gegenüber dem klassischen NSAR Diclofenac nachgewiesen werden (3). Ein weiterer prädefinierter Endpunkt bezog sich auf die gastro-intestinalen Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes (4). Das MEDAL-Programm lief zwischen Juni 2002 und Mai 2006 in 1380 Studienzentren in 46 Ländern. Es umfasste drei randomisierte doppelblinde klinische Studien: MEDAL, EDGE (Etoricoxib versus Diclofenac sodium Gastrointestinal tolerability and Effectiveness) und EDGE II. Aufgrund der ähnlichen Studienbedingungen wurden die Ergebnisse vom Sponsor und von den Autoren zusammengefasst dargestellt.

2. Etoricoxib versus Diclofenac in MEDAL

Hinsichtlich der Häufigkeit thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse gibt es bei Patienten mit Arthritis, die langfristig (im Mittel 18 Monate) antiinflammatorisch behandelt wurden, keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen Diclofenac und Etoricoxib (Tabelle 1). Die dargestellten Ergebnisse resultieren aus der Intention-to-treat-Analyse zum Studienende.

Tabelle 1: Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme, MEDAL (mod. nach 3 und 4)

Ereignis	Diclofenac (n = 17.289) %	Etoricoxib (n = 17.412) %	Hazard ratio (95 % CI)	ARR %
Thrombotisch-kardiovaskulär ¹⁾	2,71	2,84	1,05 (0,93–1,19)	– 0,13
Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod	1,88	1,91	1,02 (0,87–1,18)	– 0,03
Gastrointestinal ²⁾	1,42	1,01	0,69 (0,57–0,83)	0,41
Kompliziert	0,47	0,45	0,91 (0,67–1,24)	0,02
Unkompliziert	0,95	0,56	0,57 (0,45–0,74)	0,39

¹⁾ Erstes Auftreten eines tödlichen oder nicht tödlichen Ereignisses (Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, intrakardialer Thrombus, Reanimation nach Herzstillstand, thrombotischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Thrombose, transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle oder venöse Thrombose, Lungenembolie, plötzlicher oder ungeklärter Tod.
²⁾ Blutung, Perforation, Obstruktion (kompliziert, klinisch bedeutsam), Blutung, Ulkus (unkompliziert)

ASS: Acetylsalicylsäure (Acesal®, Aspirin® u. a.)
 PPH: Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol)
 CI: Konfidenzintervall
 ARR: Absolute Risikoreduktion (% Diclofenac minus % Etoricoxib); eine negative ARR entspricht einer Risikoerhöhung

Gastrointestinale Ereignisse traten unter Etoricoxib etwas seltener auf als unter Diclofenac. Das liegt an der geringeren Häufigkeit unkomplizierter Ereignisse (Blutungen, Ulzera). Diese Differenz ist zwar statistisch signifikant – aber klinisch nicht relevant. Ein ARR-Wert von 0,41 bedeutet eine NNT (Number-needed-to-treat) von 244! Mit anderen Worten: Wenn 244 Patienten mit Etoricoxib behandelt werden, tritt nur bei einem Patienten ein unkompliziertes gastrointestinales Ereignis weniger auf als bei der Therapie mit Diclofenac. Keine Differenzen treten bei komplizierten gastrointestinalen Ereignissen auf. Im

Übrigen spielt es keine Rolle, ob die Patienten zusätzlich mit ASS (≤ 100 mg/Tag) oder mit Protonenpumpenhemmern behandelt wurden oder ob das nicht erforderlich war.

3. Kritik an MEDAL

Hauptkritikpunkt ist die Wahl der Vergleichssubstanz Diclofenac, deren relative COX-2-Selektivität der von Celecoxib ähnelt. Das Potential für kardiovaskuläre Komplikationen von Diclofenac ist aber schon seit 1999 bekannt, lange bevor MEDAL initiiert wurde (4; 5). Entsprechend empfahl die Food and Drug

Administration (FDA) im Februar 2005 als bevorzugte Vergleichssubstanz Naproxen bei großen COX-2-Hemmer-Studien, nicht Diclofenac. Diese Empfehlung wird durch eine Metaanalyse (6) gestützt, in der die Ergebnisse von 15 Fall-Kontroll- und sechs Kohortenstudien zusammengefasst wurden. Danach betrug das relative kardiovaskuläre Risiko, bezogen auf Nicht-Behandlung (= 1,0), für Naproxen = 0,97, für Piroxicam = 1,06, für Ibuprofen = 1,07, für Indometacin = 1,30 und für Diclofenac = 1,40.

Diclofenac war also in MEDAL tatsächlich die am wenigsten geeignete Ver-

gleichsubstanz. Man kann auch anders formulieren: Etoricoxib hat ein hohes relatives kardiovaskuläres Risiko, etwa 1,4-fach höher auf jeden Fall als Celecoxib = 1,06, Meloxicam = 1,25 und Rofecoxib (≤ 25 mg/Tag) = 1,33. Nur das Risiko einer höheren Dosierung von Rofecoxib (> 25 mg/Tag) ist mit 2,19 noch größer als das von Etoricoxib. Diese Zuordnung von Etoricoxib mag zunächst etwas spekulativ erscheinen; sie resultiert aber aus der von Cannon et al. beschriebenen Gleichwertigkeit von Etoricoxib und Diclofenac hinsichtlich der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse (3).

In einem Kommentar (7) wird beklagt, dass auch durch diese Studie die wichtige Frage nicht geklärt werden konnte, ob hinsichtlich gastrointestinaler Komplikationen ein COX-2-Hemmer sicherer sei als ein klassisches NSAR + PPH. So waren in MEDAL Patienten, die PPH als Komedikation bekamen, älter und hatten mehr gastrointestinale Risikofaktoren als Patienten ohne PPH. Fehlinterpretationen der Ergebnisse können so nicht ausgeschlossen werden. Die Kommentatoren bringen es auf den Punkt: „The MEDAL programme represents industry-driven research.“ Das muss nicht automatisch kritikwürdig sein. Völlig abwegig ist es aber nicht, wenn Fiona Godlee, die Herausgeberin des BMJ, meint, dass es den Pharmafirmen nicht erlaubt sein sollte, ihre eigenen Produkte klinisch zu testen. Für die Zulassung

ihrer Produkte sollten sie in einen zentralen Topf einzahlen, aus dem die Studien dann unabhängig und öffentlich finanziert werden (8).

Literatur

1. Meyer FP: Therapiefreiheit ist ein kostbares Gut – Was lernen wir aus den Vorgängen um die Coxibe? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2005; 32: 98–100.
2. Brune K: Lehren aus der Vioxx®-Diskussion. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2005; 32: 100–102.
3. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al.: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
4. Laine L, Curtis SP, Cryer B et al.: Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465–473.
5. Psaty BM, Weiss NS: NSAID trials and the choice of comparators – questions of public health importance. *N Engl J Med* 2007; 356: 328–330.

6. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–1644.

7. Drenth JP, Verheugt FW: Do COX-2 inhibitors give enough gastrointestinal protection? *Lancet* 2007; 369: 439–440.

8. Godlee F: Can we tame the monster? *BMJ* 2007; 333 (7558): 8. July.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

FAZIT

Aus den Ergebnissen des MEDAL-Programms lässt sich nicht ableiten, Etoricoxib (Arcoxia®) als Alternative zu anderen Coxiben anzusehen. Im Gegenteil, die Gleichwertigkeit mit der risikobehafteten Substanz Diclofenac zwingt zu einer sehr zurückhaltenden Anwendung von Etoricoxib. Nach der gegenwärtigen Datenlage wären Naproxen oder Ibuprofen geeignet, um die kardiovaskulären Gefahren möglichst niedrig zu halten. Bei einem erhöhten gastrointestinalen Risiko sollte ein Omeprazol-Generikum zusätzlich appliziert werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Thrombose unter Antipsychotika – eine Fallbeschreibung

Bei einem 41-jährigen Mann, der seit mindestens zehn Jahren an Schizophrenie erkrankt ist, wurde eine Armvenenthrombose diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt befand er sich in stationärer und teilstationärer Behandlung des (wahrscheinlich chronisch) produktiven Erlebens und erhielt seit ca. einer Woche das Antipsychotikum Olanzapin. Die medikamentöse Einstellung des Patienten gestaltete sich äußerst schwierig, da er

bereits auf mehrere Wirkstoffe nicht angesprochen hatte und von der behandelnden Ärztin als nicht therapietreu eingestuft wurde („nimmt Medikamente nach Bedarf“). In der Fachinformation für Zyprexa® (Olanzapin) werden Thrombosen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgelistet (1). Die Medikation wurde aus diesem Grund auf Risperidon (Risperdal®) in Kombination mit niedermolekularem Heparin (Clexane®)

umgestellt und – da erfolgreich – auch ambulant beibehalten; allerdings wird in der Fachinformation zu Risperdal® darauf hingewiesen, dass als Nebenwirkung mit dem Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen zu rechnen ist (2). Der Patient wurde 3,5 Monate später, ca. zwei Wochen, nachdem er die Anwendung von Clexane® beendet hatte, mit einer Lungenarterienembolie bei tiefer Beinvenenthrombose stationär aufge-

nommen, die der Patient überlebte. Thrombophilie-Diagnostik, Tumorscreening und Diagnostik auf Kollagenosen ergaben keinen diagnostisch beweisenden Befund. Der behandelnden Ärztin stellte sich nun die Frage, welches Antipsychotikum für die weitere Behandlung zu wählen ist, insbesondere, ob nicht ältere Neuroleptika wie Haloperidol von dem Risiko, thromboembolische Ereignisse induzieren zu können, frei wären.

Thromboserisiko für Olanzapin, Risperidon und ältere Antipsychotika

In dem Standardwerk der Psychopharmakotherapie von Benkert und Hippus wird ein allgemeines Thromboserisiko bei der Medikation mit Antipsychotika beschrieben. Obwohl neueste Studien einen Zusammenhang bisher nicht explizit belegen können, empfiehlt das Werk vor allem bei immobilisierten Antipsychotika-Patienten und bei Patienten mit weiteren Thromboserisikofaktoren (Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, vaskuläre Demenz, Diabetes mellitus) vorsorglich thromboseprophylaktische Maßnahmen zu ergreifen (3). In einer schwedischen Klinik traten bei drei zwischen 78- und 89-jährigen Patienten jeweils erstmalig schwere Venenthrombosen auf, nachdem eine Therapie mit Olanzapin begonnen wurde. Bei zwei der Patienten kam es zu Lungenembolien (4). Aus der Datenlage einer japanischen Notfallstation konnte das Auftreten von Lungenembolien im Nachhinein mit der Einnahme von Antipsychotika in Verbindung gebracht werden. Dabei trat bei sieben mit Antipsychotika behandelten Patienten (44% aller insgesamt aufgetretenen Lungenemboliefälle) eine akute Lungenembolie auf. Die Therapie erfolgte in fünf der sieben Fälle mit Chlorpromazin und anderen Phenothiazinen, in zwei Fällen mit Risperidon. Auch wenn daraus keine statistisch signifikanten Schlussfolgerungen gezogen werden können, bestätigt sich hier doch der Verdacht, dass konventionelle Neuroleptika ebenso wie die neueren Wirkstoffe, hier gezeigt für Olanzapin und Risperidon, zu einem erhöhten Thromboembolierisiko führen (5). Zum gleichen Ergebnis kommt auch

eine im September 2006 erschienene Veröffentlichung, die sich auf mehrere verschiedene Untersuchungen zum Thema Thromboserisiko bei Antipsychotika-Medikation stützt (6).

Studien über zerebrovaskuläre Ereignisse bei älteren Patienten

Vor allem für ältere Menschen wurde in plazebokontrollierten Studien mit Risperidon und Olanzapin ein Zusammenhang zwischen der Medikation mit Neuroleptika und der Häufigkeit zerebrovaskulärer Ereignisse beobachtet (7; 8). Für ältere Wirkstoffe liegen derartige Beobachtungen zwar nicht vor, allerdings wurden aber auch im Gegensatz zu Risperidon und Olanzapin keine Studien speziell in dieser Altersgruppe durchgeführt. Der momentane Stand der Forschung erlaubt daher keine Entwarnung für irgendeinen Wirkstoff aus der Gruppe aller Neuroleptika, älter wie jünger. Im Vergleich zu den neueren kann daher den konventionellen Neuroleptika keine Präferenz ausgesprochen werden, wenn es darum geht, das Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses zu minimieren. Eine Medikation mit Antipsychotika bei älteren Patienten und bei Patienten mit nachgewiesenen Risikofaktoren sollte also nur dann erfolgen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis äußerst sorgfältig geprüft wurde.

Literatur

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation „Zyprexa“. Stand: Dezember 2006.
2. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation „Risperdal“. Stand: Dezember 2006.
3. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 5. Aufl.; Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.
4. Hagg S, Tatting P, Spigset O: Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 299–300.
5. Kamijo Y, Soma K, Nagai T et al.: Acute massive pulmonary thromboembolism

associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003; 67: 46–48.

6. Neuroleptiques: Thromboses veineuses et embolies pulmonaires. *Rev Prescrire* 2006; 26: 588–589.

7. Janssen-Cilag GmbH: Risperdal® – Änderung der Produktinformation: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2004/index.html>. Rote-Hand-Brief vom März 2004, Internetquelle geprüft: 2. Mai 2007.

8. Lilly Deutschland GmbH: Zyprexa, Zyprexa Velotab Schmelztablette und Zyprexa Pulver zur Injektion: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2004/index.html>. Rote-Hand-Brief vom März 2004, Internetquelle geprüft: 2. Mai 2007.

cand. rer. nat. Ramona Bärlechner, Regensburg
Prof. Dr. med. Ekkehard Haen, Regensburg
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

FAZIT

Bei einem an Schizophrenie erkrankten und mit Olanzapin behandelten Patienten wurde eine Armvenenthrombose diagnostiziert. Eine individuelle Störung im Gerinnselssystem wurde ausgeschlossen. Nach Umstellung auf Risperidon erlitt er eine Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose. Im Einklang mit veröffentlichten Daten und aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs ist anzunehmen, dass beide Ereignisse im Zusammenhang mit den Neuroleptika zu sehen sind. Nach der Literatur besteht die Gefahr von Thrombenbildungen für alle Antipsychotika gleichermaßen. Für den Patienten bedeutet dies, dass kein Wirkstoff für die fraglos notwendige antipsychotische Therapie besonders empfohlen werden kann. Es kann lediglich geraten werden, die Therapie unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff unter strenger klinischer Überwachung und unter Thromboseprophylaxe mit Phenprocoumon und/oder Heparin fortzuführen.

Anaphylaxie durch Kontrastmittel

Wie verhindert man am besten eine Anaphylaxie durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel? Dieser Frage gingen Tramer et al. (1) in einer Metaanalyse nach. Erstaunlicherweise fanden sie keine Studien, die nur Patienten mit der Vorgeschichte einer allergischen Reaktion einschlossen. In neun Untersuchungen mit insgesamt 10.011 Patienten traten weder Todesfälle noch Reanimationen auf. In zwei Studien bekamen 3 von 778 (0,4%) der mit Kortison vorbehandelten Patienten gegenüber 11 von 769 (1,4%) der unbehandelten ein Larynxödem (Odds ratio 0,31, 95%-Konfidenzintervall 0,11 bis 0,88). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 1% und einer NNT (Number-needed-to-treat) von 100. Bei zwei weiteren Untersuchungen traten bei 7 von 3093 (0,2%) der Probanden, die 2 x 32 mg Methylprednison oral erhielten, entweder ein Schock, ein Broncho- oder ein Laryngospasmus auf gegenüber 20 von 2178

(0,9%) in der Kontrollgruppe (Odds ratio 0,28, 95%-Konfidenzintervall 0,13 bis 0,6). Dies entspricht einer ARR von 0,7% und damit einer NNT von 143. Antihistaminika wurden einmal getestet: Nur bei 1 von 196 (0,5%) gegenüber 8 von 194 (4,1%) der Patienten ohne vorbeugende Maßnahmen wurden Angioödeme registriert (ARR 3,6%, NNT 28). Die Patienten erhielten i.v. Clemastin (Tavegil®) und Cimetidin (Tagamet®, Generika). Diese Arbeit mit einer günstigen NNT steht im Gegensatz zu den anderen Arbeiten. Tramer et al. weisen auf die relativ geringe Fallzahl und das Angioödem als einziges Zielkriterium hin.

Literatur

1. Tramer MR, von EE, Loubeyre P, Hauser C: Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 675.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
michael@zieschangweb.ne*

FAZIT

Ohne entsprechende Vorauswahl müssen sehr viele Patienten (100–143) eine Prophylaxe mit Kortison erhalten, bevor einer davon im Sinne einer Verhinderung einer Anaphylaxie unter Röntgenkontrastmitteln profitiert. Eine günstigere NNT wurde nur in einer Studie gefunden, die ein Antihistaminikum (Clemastin), kombiniert mit einem H₂-Antagonisten, einsetzte. Ob eine Prämedikation bei Patienten mit der Vorgeschichte einer allergischen Reaktion vorbeugend wirksam ist, ist erstaunlicherweise nicht ausreichend untersucht.

Ungenügende Therapietreue bei der medikamentösen Osteoporosetherapie

Ein aktueller Kommentar im *Lancet* beklagt mit Recht die schlechte Therapietreue (compliance, adherence) bei der Einnahme von Osteoporosemedikamenten (1). Für das erste Jahr wird eine ungenügende Therapietreue hinsichtlich Dosierung und Dauer bei 50% der Behandelten konstatiert – nach drei Jahren ist der Prozentsatz auf 80% angestiegen. Vor dem Hintergrund der übereinstimmenden Empfehlungen in Leitlinien (2), dass eine adäquate medikamentöse Osteoporosetherapie in der Regel (mindestens) drei bis fünf Jahre in Anspruch nimmt, sind obige Fakten erschreckend, und die Situation ist dringend verbesserungswürdig. Dabei sind die Erkenntnisse nicht neu – Publikationen dieses Inhalts finden sich wiederholt in den letz-

ten Jahren (1). Vor dem Hintergrund der reichlichen und zunehmenden Aufklärung der Bevölkerung zum Thema Osteoporose auch in populären Journalen, in Funk und Fernsehen (vergleiche die Aktionen am Weltosteoporosetag am 21. Oktober 2006 und die von der WHO verkündete „Bone and Joint Decade“) ist die therapeutische Zurückhaltung der Betroffenen erstaunlich. Das Phänomen tritt in ähnlicher Weise in angelsächsischen Ländern wie im außerenglischen Europa einschließlich Deutschland (siehe unten) auf. Was könnten die Gründe und damit Ansatzpunkte für eine Verbesserung sein?

Eine erste Frage lautet: Ist diese reduzierte Therapietreue denn überhaupt

folgenreich? Vor allem Daten der ja besonders häufigen Therapie mit Bisphosphonaten sprechen eine eindeutige Sprache. Bei der Analyse von 35.000 behandelten Frauen lagen die Knochenbruchraten um 20–30% höher, wenn die Therapietreue nicht gewährleistet war. Auf jeden Fall scheinen die Frakturraten anzusteigen, wenn die Therapietreue unter 50% fällt. Patienten mit hohem Bruchrisiko sind naturgemäß besonders gefährdet. Das „Verschenken“ eines therapeutischen Potentials beginnt aber auch schon oberhalb der genannten 50%. Im Vergleich zu einer Therapietreue von über 75% lag das Bruchrisiko in der Behandlungsgruppe mit einer Therapietreue von lediglich 50–75% um 66% höher (3). Es besteht also kein

Zweifel, dass die aufgrund der großen Studien mit den wesentlichen Medikamenten zu erwartende Verminderung des Knochenbruchrisikos auf rund die Hälfte nur stattfinden wird, wenn die Medikamenteneinnahme nach den jeweiligen Empfehlungen tatsächlich erfolgt.

Die nächste Frage ist die nach der Rolle der Patienten bei der fehlenden Therapietreue. Hier ist die Datenlage noch dünner als bei den anderen Krankheitskomplexen mit schon längerer Erfahrung, von der die Osteologen aber lernen sollten. Studien bei koronarer Herzkrankheit hatten aufgezeigt, dass Menschen mit schlechter Therapietreue *im Placeboarm* gesundheitlich schlechter dastanden als die, die ihr Placebo brav einnahmen – die Persönlichkeitsstruktur einer schlechten Therapietreue könnte die Morbidität hier erhöhen (4). Gilt das auch für die Osteoporose? Diskutiert wird weiterhin die Frage, ob die Vereinfachung der Einnahme (anstatt täglich: wöchentlich oder monatlich) die Therapietreue verbessert. Wahrscheinlich ist das nur marginal der Fall: Müssen die Osteoporosepatienten doch zu meist auch täglich ihre Basistherapie (Kalzium, Vitamin D) einnehmen – der Verzicht darauf reduziert seinerseits und unabhängig vom eigentlichen Antiosteoporotikum die klinische Erfolgsaussicht (3).

Zur Rolle der Ärztinnen und Ärzte bei der ungenügenden Therapietreue sind bei ungenügenden Daten eigentlich nur kritische Fragen möglich: Ist der Ärzteschaft die Bedeutung der Osteoporose und die Folgen einer unterbliebenen Behandlung ausreichend klar? Sind sie sich in der Diagnosestellung sicher? Erkennen sie die Notwendigkeit der konsequenten Verfolgung des eingeschlagenen Weges über die erwähnten drei bis fünf Jahre an, und haben sie die Patienten entsprechend ausführlich aufgeklärt? Reagieren sie mit Erinnerungstelefonaten o. ä., wenn der Patient nach der Erstversorgung zum Erhalt des Nachfolgerezeptes nicht in der Praxis erscheint? Vermutlich wirkt hier die angelaufene Rationierung ärztlicher Möglichkeiten des Agierens (Zeitmangel infolge Ver-

bürokratisierung der Praxis und Klinik, Budgetierung der Verschreibungen und dergleichen) nicht gerade förderlich.

So ist denn auch die Versorgungslage der Patienten mit Osteoporose in Deutschland verbesserungsbedürftig, die Therapietreue eingeschlossen (5). Aus Krankenkassendaten ließ sich ablesen, dass eine Osteoporosetherapie mit einem Bisphosphonat bei täglicher Einnahme nach einem Jahr von 58% der Patienten abgebrochen worden war, bei wöchentlicher Einnahme hatten „nur“ 43% abgebrochen. Die Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D wird dabei nicht erwähnt. Die Autoren nahmen eine Hochrechnung vor, nach der die zu erwartenden Osteoporotiker nur in 22% aller Fälle spezifische Medikamente erhielten (ein geringer Trost ist, dass immerhin 90% Analgetika erhielten, also der ärztliche Auftrag der Leidensminderung erfüllt wurde). Selbst wenn nicht alle Osteoporotiker (im Sinne der 100%) eine ununterbrochene Dauertherapie mit osteotropen Medikamenten erhalten müssen, da nach den erwähnten Regelzeiten von drei bis fünf Jahren zunächst beendet und beobachtet werden darf, sind die berechneten 22% sicher eine Unterversorgung der zum Teil ja überhaupt nicht behandelten Osteoporosekranken.

Zu ähnlichen Zahlen gelangt man bei der Auswertung der Daten des Arzneiverordnungs-Reports 2006 (6; 7). Die aus den Verordnungen der definierten Tagesdosen (DDD) berechneten Jahrestherapien lagen bei den definierten Antiosteoporotika (zu 80% Bisphosphonate, den Rest machen zusammen Fluoride, Raloxifen und Strontiumranelat aus) bei 470.000; dies sind weniger als 10% der für Deutschland anzunehmenden sechs Millionen Osteoporosepatienten. Weiterhin erhielten umgerechnet 1,2 Millionen Frauen eine postmenopausale Hormonsubstitution, die zum Teil auch als *de facto* Osteoporoseprophylaxe¹⁾ und -therapie anzusehen ist, sodass vielleicht mit Einschluss der Östrogentherapien insgesamt 20% aller Betroffenen versorgt sind. Auch hier müssen keinesfalls

100% ersehnt werden – ein Defizit wird dennoch offenbar. Sorgen bereiten zusätzlich die reduzierten Kalziumverordnungen: Aus Gründen der Gesundheitsgesetzeslage wurden nur noch etwa 300.000 Jahrestherapien verordnet, obwohl alle oben genannten Medikamente von der Basistherapie begleitet werden sollten. Selbst wenn die Patienten infolge Praxis- und Rezeptgebühr billiges OTC-Kalzium im Supermarkt auf eigene Kosten kaufen: Kümmert sich die Ärzteschaft darum, ob Dosierung und Einnahme stimmig sind, oder droht auch hier eine Einbuße des Therapieerfolges? Es bleibt somit bei der Versorgung von Patienten mit Osteoporose viel zu tun.

Literatur

1. Compston JE, Seeman E: Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet* 2006; 368: 973–974.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Februar 2003; Band 30, Sonderheft 1 (2. Auflage in Vorbereitung).
3. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al.: Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1565–1570.
4. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L et al.: Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542–545.
5. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S et al.: Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. *Ergebnisse der Bone EVA-Studie*. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 2524–2548.
6. Schwabe U, Ziegler R: Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 745–763.

¹⁾ Die Osteoporoseprophylaxe ist wegen des ungünstigen Nutzen-/Risikoverhältnisses keine primäre Indikation für eine postmenopausale Hormontherapie.

7. Schwabe U: Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007; 893–917.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard Ziegler,
Heidelberg
ruz.hd@t-online.de

FAZIT

Weltweit und auch in Deutschland ist die Therapietreue bei der medikamentösen Osteoporosetherapie ungenügend: Anstelle der über drei bis fünf Jahre erforderlichen konsequenten Medikamenteneinnahme sinken die Behandlungszahlen schon innerhalb des ersten Jah-

res auf rund die Hälfte ab, nach drei Jahren werden nur noch 20% der Erkrankten therapiert. Für die betreuenden Ärzte ist es eine dringliche Aufgabe, alles Mögliche für eine bessere Therapietreue zu tun, um die Erfolgsaussichten für die Behandlung zu verbessern.

Prävention/Therapie der Glukokortikoid induzierten Osteoporose (GIO): Bisphosphonat (Alendronat) wirksamer als Vitamin D-Metabolit (Alfacalcidol)

Der bei länger dauernder Glukokortikoidtherapie drohende Knochenmassenabfall begründet von Anfang an präventive Maßnahmen gegen einen solchen Verlust. Ist die Osteoporose bereits durch einen Knochenbruch gekennzeichnet, ist die Indikation absolut (1; 2). Die Daten zu den verwendbaren Medikamenten hinsichtlich der Äquipotenz ihrer Wirkung sind weiterhin unvollständig, sodass entsprechende vergleichende Studien nicht nur hochwillkommen, sondern für eine Differentialtherapie äußerst nützlich sind.

In diesem Sinne wurde in den Niederlanden bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (etwa zu je einem Drittel Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis oder andere Diagnosen) eine randomisierte, doppelblinde, doppelplazebokontrollierte Studie (3) über 18 Monate durchgeführt, bei der die Probanden (ca. 60% weiblich, 40% männlich) täglich entweder 10 mg Alendronat (plus ein Alfacalcidol-Plazebo) (n = 99) oder 1 Mikrogramm Alfacalcidol (plus ein Alendronat-Plazebo) (n = 101) erhielten. Im Falle einer Kalziumzufuhr < 1000 mg/Tag wurden täglich 500 mg dazugegeben. Beim Vorliegen eines Mangels an Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel im Serum < 30 nmol/Liter) täglich 400 IU Vitamin D₃. Bemerkenswert erscheint bei dieser Studie, dass die Her-

steller der Substanzen lediglich diese zur Verfügung stellten, während die sonstige Unterstützung durch die Niederländische Krankenversicherungsvereinigung erfolgt, ein nachahmenswertes Beispiel auch für unser Land!

In beiden Gruppen entsprachen sich ohne statistisch signifikante Unterschiede Nebenwirkungen, Abbrüche (21 bei Alendronat, 17 bei Alfacalcidol) sowie Todesfälle ohne Therapiezusammenhang (zwei im Alendronat-Arm, einer im Alfacalcidol-Arm); nach 18 Monaten konnten 79 Patienten nach Alendronat- und 84 Patienten nach Alfacalcidol-Therapie hinsichtlich Knochendichteverlauf und stattgehabter Frakturen (und weiterer Faktoren wie Laborparameter) ausgewertet werden.

Die Knochendichte lag bei Studienende unter Alendronat an der Lendenwirbelsäule um 4% höher als unter Alfacalcidol, am Schenkelhals um 3,4% und am Messpunkt Gesamthüfte um 3,0%. Die Röntgenbildanalyse ergab in der Alendronat-Gruppe bei drei Patienten neue Wirbeldeformitäten, dazu kamen peripher eine Mittelfuß- und eine Unterarmfraktur. In der Alfacalcidol-Gruppe fanden sich 13 neue Wirbeldeformitäten, peripher eine Schenkelhalsfraktur, weiterhin eine Schambein- und eine Rippenfraktur. Aus diesen Daten wurde ein

relatives Wirbelfrakturnisiko unter Alendronat von 0,4 im Vergleich zu 1,0 unter Alfacalcidol berechnet (95%-Konfidenzintervall: 0,1 bis 1,4). Knochenstoffwechselfparameter zeigten unter Alendronat, wie zu erwarten, einen „beruhigteren“ Verlauf.

Die klinischen und gemessenen Befunde werden vor dem Hintergrund des theoretischen Wissens, der tierexperimentellen und anderweitigen Studiendaten zu den Substanzen diskutiert, wobei daran zu erinnern ist, dass in den Studien mit den Vitamin D-Metaboliten weiterhin Vergleiche mit dem kostengünstigeren genuinen Vitamin D *in äquipotenten Dosen* zu vermissen sind. Den Schlussfolgerungen der Autoren, dass sich Alendronat bei drohender GIO als dem Alfacalcidol überlegen gezeigt hat, wird man sich für die Umsetzung in die Praxis am Patienten anschließen können.

Es sei angemerkt, dass in Deutschland *nur Alendronat* zur Behandlung der *männlichen* Osteoporose zugelassen ist.

Literatur

1. Osteoporose und andere Knochenkrankungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Auflage Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 1134–1160.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 2003; Band 30, Sonderheft 1 (2. Auflage in Vorbereitung).

3. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF et al.: Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 675–684.

*Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard Ziegler,
Heidelberg
ruz.hd@t-online.de*

FAZIT

Für die Prophylaxe/Therapie einer drohenden glukokortikoidinduzierten Osteoporose (GIO) haben sich in einer aktuellen, qualitativ hochstehenden Studie 10 mg Alendronat pro Tag gegenüber 1 Mikrogramm Alfacalcidol pro Tag als überlegen erwiesen.

Erfolgreiche Vorbeugung nosokomialer Infektionen in der Herzchirurgie durch Dekontamination von Naso- und Oropharynx mit Chlorhexidin

Seit langem ist bekannt, dass bei der Entwicklung nosokomialer Infektionen die körpereigene Flora die wichtigste Quelle ist. Das Reservoir für viele Erreger (z. B. *Escherichia coli*) ist der Darm, der häufigste Sitz von *Staphylococcus aureus*, dem wichtigen Erreger von Wundinfektionen, ist der vordere Teil der Nasenhöhle.

In einer niederländischen Klinik, in der 1200 Herzoperationen pro Jahr erfolgen, untersuchte man, welchen Nutzen eine Dekontamination vor der elektiven Operation hat (1). Eingeschlossen wurden solche Patienten, bei denen voraussichtlich eine Sterniotomie erforderlich war. Ausgeschlossen wurden u. a. solche Pati-

enten, die bereits präoperativ eine Infektion hatten. Die Prophylaxe bestand in der Gabe von 0,5-prozentigem Chlorhexidinglukonat als Lösung zur Mundspülung und als Gel zur Applikation in die Nase. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Rückgang der Infektionen unter Vorbehandlung mit Chlorhexidin

Endpunkt	Plazebo N = 469 %	Chlorhexidin N = 485 %	ARR %	NNT n	P <
Infektionen des unteren Atemtraktes	15,8	9,3	6,5	15	0,002
Bakteriämie	3,6	1,9	1,7	59	0,001
Tiefe Wundinfektion	5,1	1,9	3,2	31	0,002
Nosokomiale Wundinfektionen (insgesamt)	26,2	19,8	6,4	16	0,002

Das Vorgehen ist zweifellos aufwendig: Die Patienten bekamen das Nasengel und die Mundspülung vom Tag der Aufnahme an viermal täglich bis zum Zeitpunkt der Entfernung der Magen-Nasen-Sonde (gewöhnlich am ersten postoperativen Tag). Der Erfolg ist jedoch beeindruckend, betrachtet man das Ergebnis nicht nur aus statistischer Sicht, sondern unter dem Aspekt des einzelnen Patienten: In der Verumgruppe von 485 konnten (rechnerisch) 29 Patienten von einer Infektion der tieferen Atemwege,

16 vor einer tiefen Wundinfektion und acht vor einer Bakteriämie bewahrt werden. Dies dürfte den Aufwand lohnen.

Literatur

1. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT et al.: Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2460–2466.

Hö

FAZIT

Durch ein aufwendiges Dekontaminationsprogramm vor geplanten herzchirurgischen Operationen kann die Zahl der nosokomialen Infektionen deutlich gesenkt werden.

Nasaler Influenzaimpfstoff¹⁾ für Kinder

Das Ergebnis einer klinischen Studie zu diesem Thema wurde im Dezember 2006 veröffentlicht (1). Sie wurde mit dem Ziel durchgeführt, einen kühl-schrankstabilen, nasalen Influenza-Lebendimpfstoff auf seine Verträglichkeit und Wirksamkeit bei jungen Kindern, die eine Kindereinrichtung besuchten, zu prüfen. Die Untersuchung lief über zwei Grippe-Episoden und war randomisiert und plazebokontrolliert. Es erhielten 1616 Kinder im Alter zwischen sechs Monaten und drei Jahren zwei Dosen Impfstoff (951) bzw. Plazebo (665). Von diesen erhielten 1090 Kinder im zweiten Jahr eine Dosis Impfstoff (640) bzw. Plazebo (450) und blieben unter Beobachtung. Die Diagnose der Influenza wurde jeweils durch Kultur gesichert.

Als einzige Nebenwirkung wurde Absonderung von Nasensekret nach Impfstoff (82,3%) häufiger als nach Plazebo (75,4%) registriert. Die Wirksamkeit (Schutz vor Influenza) lag im ersten Jahr durchschnittlich bei 85,4% (91,8% gegen A/H1N1; 72,6% gegen B). Im zweiten Jahr wurde die Wirksamkeit des Impfstoffs mit durchschnittlich 88,7% ermittelt (90,0% gegen A/H1N1, 90,3% gegen A/H3N2; 81,7% gegen B). Der Schutz vor Otitis media wurde ebenfalls getestet und im ersten Jahr mit 90,6% und im zweiten Jahr mit 97,0% ermittelt. Leider ist dieser Impfstoff, der sich in Kindergärten bewähren könnte, in Deutschland nicht im Handel.

Literatur

1. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF et al.: Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298–2312.

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

FAZIT

Ein nasaler, trivalenter Influenza-Lebendimpfstoff erwies sich bei jungen Kindern als verträglich und protektiv gegen Influenza (80–90%) sowie gegen Otitis media (90–95%).

¹⁾ Handelsname: Flu Mist® 2006/2007 in Deutschland nicht erhältlich
Darreichungsform: Nasendosierspray 0,5 ml
Weitere Informationen unter www.flumist.com

Hersteller: Medimmune und Wyeth USA
Lagerung: gefroren, nach dem Auftauen 60 Stunden bei 2–8°C haltbar
Zweiter Impfstoff in Vorbereitung „Flu Insure“ (ID Biomedical Kanada)

U.S.-amerikanische Behörde FDA gibt Zulassung für den ersten Impfstoff für Menschen gegen das Vogelgrippevirus H5N1

Am 17. April 2007 hat die U.S. Food and Drug Administration erstmals einen Impfstoff für Menschen gegen Influenza H5N1-Virus zugelassen. Der Impfstoff basiert auf einem Virusstamm humanen Ursprungs. In der Zulassungsstudie erwies sich die Vakzine als relativ gut verträglich – Nebenwirkungen waren vorübergehende Lokalreaktionen, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Befindlichkeitsstörungen. Bei zwei intramuskulären Dosen à 90 µg im Abstand von einem Monat war bei 45% der Probanden eine hohe Antikörperbildung nachzuweisen, die erfahrungsgemäß eine

Influenzainfektion verhütet. Probanden mit einer niedrigeren Antikörperantwort hält man für geschützt vor schweren Krankheitsverläufen. Der Impfstoff wurde bisher an Personen mittleren Alters – 18 bis 64 Jahre – geprüft und ist dementsprechend für diese Altersgruppe zugelassen. Die Forschung auf diesem Gebiet läuft auf Hochtouren, insbesondere in Richtung von Vakzinen, die mit geringeren Antigendosen eine höhere Antikörperbildung erzeugen.

Die Notwendigkeit für einen solchen Impfstoff wird von den Verantwortlichen

der FDA mit dem Argument begründet, dass seit 2003 weltweit zwar nur etwa 300 Menschen mit dem Influenzavirus H5N1 infiziert und erkrankt seien, aber die Hälfte von ihnen einen schweren, tödlichen Krankheitsverlauf hatte.

Der von der Firma Sanofi Pasteur produzierte Impfstoff ist nicht käuflich, sondern wird in Bedarfsfällen auf Anforderung abgegeben.

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

Höchste Auszeichnung der Ärzteschaft für Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen

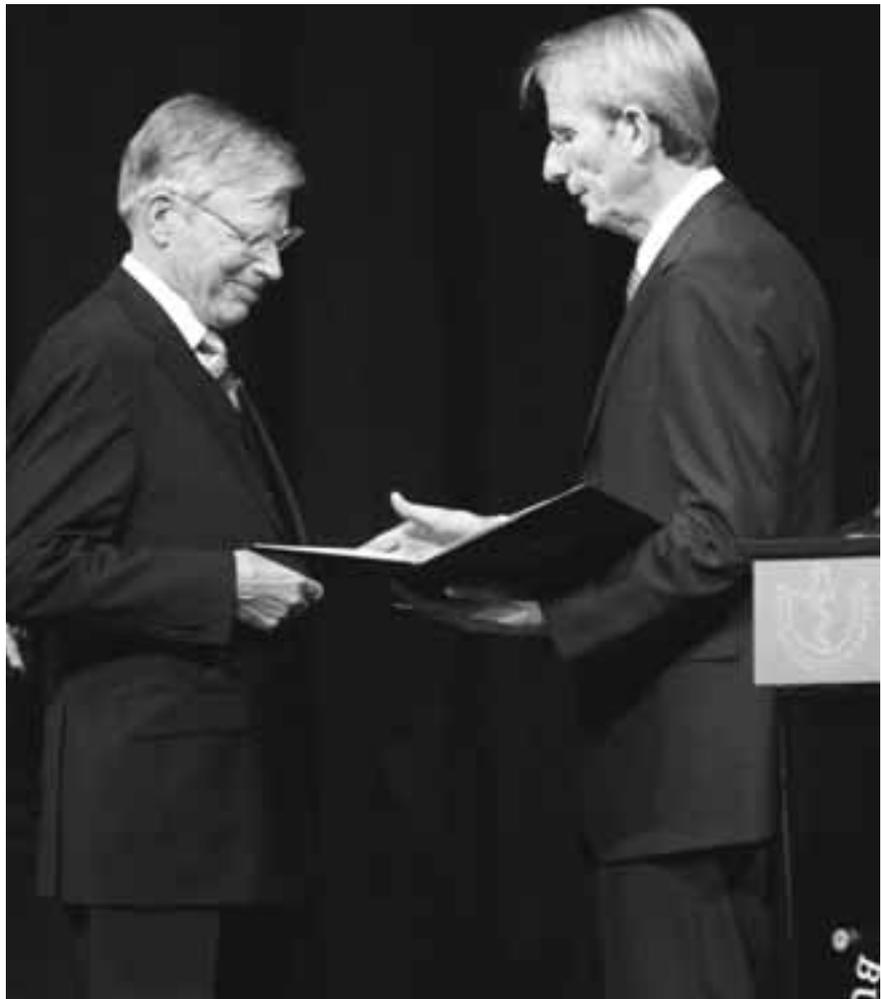
Auf dem Deutschen Ärztetag 2007 in Münster wurde der langjährige Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, mit der Paracelsus-Medaille ausgezeichnet. Mit Bruno Müller-Oerlinghausen ehrten die Ärztinnen und Ärzte einen über viele Jahrzehnte kompetenten und herausragend engagierten Arzt, Wissenschaftler und Hochschullehrer, der sich um die medizinische Versorgung von Patienten, Ausbildung von Studenten, Fort- und Weiterbildung von Ärzten wie auch für die ärztliche Selbstverwaltung gleichermaßen verdient gemacht hat. Zu einem großen Teil hat er dieses Engagement in die Arbeit der AkdÄ eingebracht. Seit 1983 als Vorstandsmitglied und von 1994 bis 2006 als Vorsitzender bestimmte er maßgeblich und erfolgreich über viele Jahre die Geschicke der AkdÄ.

Einen neuen Schwerpunkt erhielt seine wissenschaftliche Arbeit nach der Berufung auf eine C-3-Professur für Klinische Psychopharmakologie an der FU Berlin. Die Berliner Professur war die erste für Klinische Psychopharmakologie in Deutschland. Müller-Oerlinghausen konzentrierte sich fortan auf die Behandlung affektiver Erkrankungen, insbesondere von Depressionen. Der Einsatz von Lithium, jenem leichtesten Alkalimetall, im Kampf gegen die Volkskrankheit Depression entwickelte sich zu seinem Spezialgebiet und machte ihn international bekannt. Er ist Mitbegründer und war lange Zeit Vorsitzender der internationalen Lithium-Forschergruppe IGSLI (International Group for the Study of Lithium Treated Patients). Sein unermüdlicher Einsatz für die Berücksichtigung der von ihm wissenschaftlich untersuchten und inzwischen durch viele andere Autoren bestätigten suizidverhütenden Wirkung einer Langzeit-Lithiumtherapie wurde durch die Ame-

rican Foundation for Suicide Prevention mit der Verleihung des Research Award 2004 in New York gewürdigt.

Neben seinen hauptberuflichen Aufgaben als akademischer Lehrer und Forscher (er wurde im März 2001 pensioniert) hat er sein Wissen und seine Erfahrung auch in Beratungsgremien eingebracht. So war er u.a. von 1985 bis 1995 Vorsitzender der Aufbereitungskommission für den Alt-Arzneimittelmarkt B3 am seinerzeitigen Bundesgesundheitsamt. Zuständig war die Kommission für die Fachgebiete Neurologie, Psychiatrie und Anästhesiologie.

Bereits zwei Jahre vor Beginn dieser Tätigkeit war er in den Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gewählt worden, deren Arbeit in den folgenden Jahren, insbesondere mit der Übernahme des Vorsitzes im Jahr 1994, deutlich von ihm geprägt werden sollte. In seine Zeit als Vorsitzender fallen die Neuorganisation und Neuausrichtung des wissenschaftlichen Fachausschusses der Bundesärztekammer; dazu gehörte als wesentliches Element die Herausgabe von Leitlinien („Therapieempfehlungen“), die inzwischen vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin zertifiziert werden und die die Grundlage für Pati-



entenbroschüren und Fortbildungsveranstaltungen bilden. Der Tradition verpflichtet sah sich Müller-Oerlinghausen in der Arbeit für das statutengemäß von der AkdÄ herausgegebene Buch „Arzneiverordnungen“. Auch nach Beendigung seiner Vorsitzendentätigkeit im vergangenen Jahr ist er federführend bei der Vorbereitung der 22. Auflage dieses seit dem Jahre 1925 erscheinenden Werkes.

Auf seine Initiative gehen vielbeachtete, oftmals kritische Memoranden zurück,

insbesondere auch zu den sogenannten besonderen Therapierichtungen. Bei der Beratung der Novellen zum Arzneimittelgesetz und bei Hearings der Bundesregierung hat sich Müller-Oerlinghausen ebenfalls aktiv und sachkundig eingebracht. Für seine besonderen Verdienste um die ärztliche Fortbildung zeichnete ihn die Bundesärztekammer anlässlich seines 70. Geburtstages am 9. März 2006 mit der Ernst-von-Bergmann-Plakette aus.

Kommissionsmitglieder, Vorstand und Geschäftsstelle danken ihrem langjährigen Vorsitzenden für seine herausragende Arbeit und gratulieren sehr herzlich zur Verleihung der Paracelsus-Medaille.

*Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker,
Berlin
h.dueppenbecker@akdae.de*

Joerg David Tiaden (1957 bis 2007)



Die AkdÄ trauert um Joerg David Tiaden, der Ende Mai 2007 für uns alle unerwartet verstorben ist. Joerg David Tiaden ist 50 Jahre alt geworden und hinterlässt seine Ehefrau Silke. Er wurde am 29. März 1957 in Marburg geboren. Von 1978 bis 1987 studierte er Pharmazie und Humanmedizin, unter anderem in Marburg. Von 1989 bis 1993 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine Tätigkeit, die er im April 1996 als freier Mitarbeiter wieder aufnahm. Zu Beginn des Jahres 1999 wurde er erneut fest angestellt und bekleidete die Position eines wissenschaftlichen Mitarbeiters bei der AkdÄ bis zu seinem Tode. Von August

2000 bis Ende 2001 war er mit der Funktion des kommissarischen Geschäftsführers betraut, Anfang 2002 wurde er stellvertretender Geschäftsführer.

Bedingt durch seine langjährige Zugehörigkeit zur Geschäftsstelle, aber auch durch sein breites Spektrum an Kenntnissen, Erfahrungen und Interessen, hat sich Joerg David Tiaden in den unterschiedlichsten Bereichen der Arbeit der Arzneimittelkommission profiliert. Besonders hervorzuheben ist seine langjährige verantwortliche Betreuung der Pharmakovigilanz. Mit großem Engagement hat er Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bearbeitet und bewertet. Er hat die entsprechenden Ausschüsse, den Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und den „Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit“ betreut und die Beratungsergebnisse in zahlreichen Risikobekanntgaben der deutschen Ärzteschaft zugänglich gemacht. Ein anderer Schwerpunkt seiner Tätigkeit, der ihm besonders am Herzen lag, war die Redaktion der Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“. Zum Erfolg der neuesten Auflage des Buches „Arzneiverordnungen“ hat er wesentlich beigetragen. Neben den genannten Aufgaben ist ihm kein anderer Arbeitsbereich der Geschäftsstelle fremd geblieben, sein fachlicher Rat und seine Unterstützung waren letztlich auch wegen seiner Dop-

pelqualifikation als Arzt und Apotheker von allen begehrt. Besonders hervorzuheben sind seine Formulierungskunst, auch für schwierige fachliche Zusammenhänge, und seine redaktionelle Begabung und Präzision, die zum Erfolg vieler Publikationen der AkdÄ nachhaltig beigetragen haben.

Joerg David Tiaden war ein Mensch der ruhigen Töne, des Ausgleichs und der Vermittlung. Er war ein guter Zuhörer und hat sich dadurch das Vertrauen der Mitarbeiter, der Mitglieder des Vorstands und der Kommissionsmitglieder verdient. Sein fachliches Urteil und sein Augenmaß wurden in der Zusammenarbeit mit dem Vorstand besonders geschätzt. Die Mitarbeiter der Geschäftsstelle hatten in ihm mehr als nur einen kompetenten Kollegen, sie verlieren einen mitfühlenden Berater und Freund.

Vorstand und Geschäftsstelle der AkdÄ sind betroffen von seinem viel zu frühen Ableben und werden ihn in ehrenvoller und dankbarer Erinnerung behalten. Wir vermissen ihn sehr.

www.akdae.de