

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

Impressum

Redaktion:

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

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Geschäftsführer (komm.): J. D. Tiaden
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04 -525
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
e-mail: akdae@t-online.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 58,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2001

 **ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT**



Editorial

Pharmazeutische Industrie und Universität: Steht alles zum Besten? Seite 2

Therapie aktuell

Lokale Pharmakotherapie des Glaukoms Seite 3
Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose Seite 6
Moderne medikamentöse Behandlungsprinzipien bei Morbus Crohn Seite 8
Orthostatische Hypotonie – was tun? Seite 9

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Etanercept Seite 11
Die Bedeutung von Leukotrienantagonisten (Montelukast) in der Asthma-Therapie Seite 12
ACE-Hemmer: Datenübersicht Seite 13
Brauchen wir Bufexamac? Seite 13
Empfängnisverhütung durch ein Estrogenimplantat (Implanon®) Seite 14
Quinupristin/Dalfopristin – ein neues Antibiotikum für besondere Fälle Seite 15
Sevelamer – ein neuer Phosphatbinder Seite 16

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vorbeugung eines durch Kontrastmittel hervorgerufenen akuten Nierenversagens Seite 17
Urothel-Karzinom durch Chinesische Kräuter Seite 17
Warn-Signale Seite 17

Die preisgünstige Verordnung

Captopril/Hydrochlorothiazid Seite 18
Captopril Seite 19

Zitate

Johanniskraut-Extrakt im Vergleich mit Imipramin oder Placebo bei Patienten mit mittelgradiger depressiver Störung Seite 20
Vorbeugung von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen mit niedrig dosierter ASS Seite 21
Bisphosphonate beim Myelom Seite 22
Virostatikum Oseltamivir bei „Grippe“ in bescheidenem Umfang erfolgreich Seite 23
Leptin – eine neue Therapiemöglichkeit bei Adipositas? Seite 23
Antikoagulantientherapie zur Verhinderung von Schlaganfällen Seite 24
Troponin-Konzentrationen zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter Tirofiban-Therapie Seite 25
Helicobacter pylori und Nicht-Ulkus-Dyspepsie Seite 25
Vermehrte Verordnung von Opiaten führt nicht zu erhöhtem Drogenmissbrauch Seite 26
Keine eindeutige Indikation für inhalative Corticoide bei chronisch-obstruktiver Bronchitis Seite 27
Ondansetron bei Bulimia nervosa Seite 27
Der Einfluss von Alendronat auf die Knochensubstanz in der frühen Menopause Seite 28

... was uns sonst noch auffiel

Candida im Darm – medikamentös behandeln? Seite 29
Durch Thrombopoietin beherrschte Thrombozytopenie als Folge einer Carboplatinbehandlung Seite 30
Hat die Spermienqualität abgenommen? Seite 31
Buchbesprechung: Die andere Medizin Seite 32
In eigener Sache Seite 32

Pharmazeutische Industrie und Universität: Steht alles zum Besten?

Eine der international am höchsten angesehenen medizinischen Zeitschriften, das New England Journal of Medicine, hatte in den letzten Jahren erhebliche innere Konflikte zu bestehen, die zu einem Wechsel der Herausgeberschaft führten. Vorbildlich und lehrreich war die Art, wie die Leserschaft offen über den Konflikt informiert wurde. Es ging dabei um die Frage, ob die Besitzer der Zeitschrift auf ihren redaktionellen Inhalt Einfluss nehmen dürfen, wobei natürlich ökonomische Fragen im Hintergrund standen. Unter der letzten Chefredakteurin, Marcia Angell, die in dieser Auseinandersetzung klaren und unbeugsamen Widerstand geleistet hat, ist nun in den letzten Monaten dort eine überaus spannende Diskussion über eine uns alle, aber besonders auch die AkdÄ stets beschäftigende und irritierende Frage gelaufen: Es ging um den zunehmenden, nicht nur intensiver, sondern auch breiter werdenden Einfluss der Pharmazeutischen Industrie auf die akademische, insbesondere auch die klinische Forschung. Unter anderem wurde dabei auch das potentiell problematische Verhältnis von Anzeigenredaktion und wissenschaftlicher Redaktion offen und aggressiv angesprochen. Insbesondere die eigentümliche Rolle der sich ständig vermehrenden Kontraktfirmen, d. h. der verschiedenen Subunternehmen, die für den pharmazeutischen Unternehmer klinische Prüfungen durchführen, analysieren, interpretieren und publizieren und deren Existenz natürlich davon abhängt, dass sie möglichst viele solcher Aufträge rekrutieren können, wurde kritisch beleuchtet.

Während sich bei uns die allgemeine Presse (z.B. Die ZEIT) dieses Themas unter Bezug auf die im New England Journal of Medicine gelaufene Diskussion durchaus angenommen hat, liest man dazu in unseren ärztlichen Zeitschriften wenig oder gar nichts. Deshalb sei hier einmal ein Leserbrief zu dem Editorial von T. Bodenheimer "Uneasy Alliance – Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry" in der Ausgabe vom 18. 5. 2000 kurz referiert. Der Autor des Briefes (Bellin E, N Engl J Med, 2000, 343: 511) macht drei Vorschläge, um das Problem der schiefen Information über die Ergebnisse klinischer Prüfungen in den Griff zu bekommen:

1. Alle klinischen Prüfungen der Industrie müssen bei der Oberbehörde (FDA) gemeldet werden; die Wirksamkeitskriterien (endpoints) sind im Voraus zu benennen.
2. Die Industrie wird verpflichtet, über sämtliche Studien, die sie überhaupt durchgeführt hat, jeweils einen Bericht anzufertigen.
3. Die Industrie wird verpflichtet, die jeweiligen Rohdaten einer abgeschlossenen klinischen Prüfung im Internet jedem zugänglich zu machen, sodass jeder die Möglichkeit hat, sich im Detail selbst zu informieren – auch über Ergebnisse, die sonst durch den Sponsor nicht publiziert werden. (Können Problemlösungen vielleicht einfacher sein, als wir normalerweise denken?)

Ich darf in diesem Zusammenhang aus eigener Erfahrung ein Erlebnis referieren, von dem ich dachte, dass mir persönlich so etwas nicht widerfahren könnte: In Kooperation mit einer Berliner Kontraktfirma wirkte mein Labor an einer Interaktionsstudie für ein neues Produkt der Firma Takeda mit. Die Ergebnisse wurden unter Federführung eines Kollegen aus der international operierenden Kontraktfirma und mit mir als Koautor zu einem Manuskript zusammengestellt, das in der von mir geleiteten Zeitschrift Pharmacopsychiatry zur Publikation eingereicht wurde. Die Herausgeber der Zeitschrift hatten einige kleinere Änderungswünsche, die ich dem Erstautor mitteilte mit der Bitte, eine endgültige Fassung einzureichen. Diese traf nie ein. Auf Rückfrage wurde mir mitgeteilt, dass der Sponsor eine Publikation nicht wünsche, und da man eben auf weitere Aufträge angewiesen sei, – ja, das sei eben eine wirklich unangenehme Situation... Meine Rückfrage beim Ethikkomitee der Berliner Ärztekammer, von dem das Protokoll dieser Studie begutachtet worden war, ergab, dass das Komitee keinerlei Möglichkeit sieht, dagegen etwas zu unternehmen. Es wurde mir empfohlen, den Fall anderenorts bekannt zu machen. Dieser Empfehlung sei hiermit gefolgt.

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

Lokale Pharmakotherapie des Glaukoms

Durch die Einführung neuer Wirkstoffe haben sich in jüngster Zeit die Möglichkeiten in der medikamentösen Glaukomtherapie entscheidend verbessert. Damit wurde dem Bedürfnis nach höherer Therapiesicherheit durch effektivere Wirkstoffe und deren Kombination sowie eines größeren Ausweichpotentials bei okulären oder systemischen Nebenwirkungen (UAW) Rechnung getragen.

Andererseits erfordern neue Erkenntnisse zur Pathogenese einen Strategiewechsel in der Glaukomtherapie. Neben dem erhöhten Augeninnendruck als immer noch wichtigstem Faktor müssen aus heutiger Sicht die gestörte Durchblutung des Sehnervenkopfes und der Netzhaut – oft in Verbindung mit allgemeinen vaskulären Schäden – auch therapeutisch beeinflusst werden. Deshalb sind assoziierte systemische kardiovaskuläre und hämatologische Erkrankungen wie eine Hypertonie und erhöhte Blutviskosität in enger Kooperation zwischen Internisten oder Allgemeinmedizinern und Ophthalmologen zu therapieren (6).

Welche Medikamentengruppen stehen zur Verfügung?

Bisher eingesetzte Wirkstoffgruppen (Übersicht siehe Tabelle 1) sind Beta-Rezeptorenblocker (Timolol, Metipranolol, Levobunolol), Beta-Sympathomimetika (Adrenalin-Derivate, z.B. Dipivefrin) und Parasympathomimetika (Pilocarpin, Carbachol). Pilocarpin – seit mehr als 100 Jahren bekannt – tritt wegen seiner UAW zunehmend in den Hintergrund. Besonders jüngere Patienten fühlen sich durch die enge Pupille und die Myopisierung (teilweise schmerzhafter Akkommodationsspasmus) erheblich gestört. Der gleiche Wirkmechanismus kann bei entsprechender Prädisposition Asthmaanfälle auslösen.

Bei Adrenalin-Derivaten ist mit einer

hohen Allergierate zu rechnen. Dagegen sind Beta-Rezeptorenblocker unter Beachtung der bekannten Gegenanzeigen (chronisch-obstruktive Bronchitis, Bradyarrhythmien) nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Ihre Vorzüge liegen vor allem in dem hohen und anhaltenden drucksenkenden Effekt sowie in der geringen Rate okulärer Nebenwirkungen.

Drei neue Wirkstoffklassen sind zu den geschilderten hinzugekommen. Es sind dies die lokalen Carboanhydrasehemmer (Dorzolamid, Brinzolamid), die Alpha₂-Agonisten (Clonidin, Apraclonidin, Brimonidin) sowie ein Prostaglandin-Derivat (Latanoprost).

Der lokale Carboanhydrasehemmer Dorzolamid ist wegen seines guten drucksenkenden Effektes und seiner positiven Wirkung auf die Durchblutung von Netzhaut und Sehnerv (Steigerung der arteriovenösen Passagezeit; 5) im klinischen Einsatz bereits weit verbreitet und wird mit anderen Mitteln erfolgreich kombiniert. Hierzu hat auch die gute Verträglichkeit (nur kurzfristige konjunktivale Reizung, 10–20 % Allergien, gelegentlich Geschmacksabnormalitäten) beigetragen, sodass als Kontraindikationen nur Überempfindlichkeiten sowie schwere Nierenfunktionsstörungen zu nennen sind (4).

Seit dem 1. 4. 2000 ist in Deutschland mit Brinzolamid ein weiterer Carboanhydrasehemmer auf dem Markt, der sich von Dorzolamid nicht grundsätzlich unterscheidet.

Von den Alpha₂-Agonisten, die den Augeninnendruck ebenfalls wirkungsvoll senken, kann Clonidin zu einem starken Blutdruckabfall und zur Sedierung führen. Dieser zentralnervöse Effekt wird durch die schnelle Resorption über die große Schleimhautfläche des Tränenweg-Nasen-Rachenraumes erzielt, wobei das Medikament unter Umgehung

des Leberkreislaufes direkt der systemischen Zirkulation zur Verfügung steht. Apraclonidin hat eine hohe Allergierate von 30%.

Das zur gleichen Substanzgruppe gehörende selektivere Brimonidin verfügt über eine reduzierte ZNS-Gängigkeit und deshalb über weniger ausgeprägte Nebeneffekte. Die gute Drucksenkung beruht auf einer Senkung der Kammerwasserproduktion und einer Steigerung des uveoskleralen Abflusses. Es eignet sich zur Mono-, aber auch zur Kombinationstherapie des Glaukoms (3).

Das Prostaglandin-Derivat Latanoprost führt – ebenfalls durch Steigerung des uveoskleralen Abflusses – zu einer Augendrucksenkung von bis zu 35%. Es braucht nur 1 x täglich getropft zu werden. In den USA wird es bereits bei einem Drittel aller mit Monotherapie behandelten Glaukome gegeben (3). Lokale Nebenwirkungen sind irreversible Wimpern- und Irispigmentierungen, selten auch Iritis und Makulaödem. Mögliche systemische Störungen (Bronchialasthma?) müssen noch weiter abgeklärt werden.

Wie soll vorgegangen werden?

Beim primären Offenwinkelglaukom, im Gegensatz zu den sehr viel selteneren primären Winkelblockglaukomen, dem kongenitalen Glaukom und den verschiedenen sekundären Glaukomen ganz überwiegend eine Erkrankung der Älteren, muss nach der Wirksamkeit, also dem Erreichen des individuell erforderlichen Zieldruckes (1), der möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der einzelnen Präparate (siehe Tabellen 1 und 2), eingestellt und dosiert werden. Der Therapiebeginn richtet sich nach dem Augeninnendruck, dem Papillen- und Gesichtsfeldbefund, dem Lebensalter und der familiären Belastung.

Tabelle 1: Typische Kontraindikationen und UAW lokaler Glaukommedikamente

Substanzgruppe	Kontraindikationen	UAW
Direkte Parasympathomimetika: <i>Pilocarpin, Carbachol</i>	Überempfindlichkeit, Regenbogenhautentzündung, dekompensierte Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, Harnwegsobstruktion	Lokal: Miosis, Myopisierung, Sehen bei schlechter Beleuchtung erheblich erschwert Systemisch: Cholinerge Reaktionen wie Bronchialspasmus, Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Speichelfluss, Schwitzen, Blutdrucksteigerung
Beta-Sympathomimetika: <i>Dipivefrin</i>	Überempfindlichkeit, Engwinkelglaukom, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Lokal: Reaktive Hyperämie, Allergie, Pigmentablagerungen, Makulaödem Systemisch: Arterielle Hypertonie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, zentrale Erregung, Kopfschmerzen
Beta-Rezeptorenblocker: <i>Timolol, Metipranolol, Levobunolol</i>	Asthma bronchiale, Bradykardie < 50/min, AV-Block 2. und 3. Grades, SA-Block, Sinusknotensyndrom, Herzinsuffizienz NYHA III und IV	Lokal: Trockenes Auge, lokalanästhetischer Effekt, Bindehautreizungen Systemisch: Bronchospasmen, Bradykardie, SA- und AV-Blockierung, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Blutdrucksenkung, Sedierung, Maskierung einer Hypoglykämie, bei Neugeborenen und Kleinkindern Gefahr von Apnoe und Krämpfen
Lokale Carboanhydrasehemmer: <i>Dorzolamid, Brinzolamid</i>	Überempfindlichkeit, schwere Nierenfunktionsstörung	Lokal: Verschwommensehen, Stechen und Jucken, Bindehaut- und Lidrandentzündungen, Allergien, Hornhautödem Systemisch: Kopfschmerzen, Müdigkeit, allergische Reaktion einschließlich Angioödem, selten Bronchospasmus, bitterer Geschmack, Übelkeit, Urolithiasis
Alpha₂-Agonisten: <i>Clonidin, Apraclonidin, Brimonidin</i>	Überempfindlichkeit, Hypotonie (Clonidin), schwere Herzkreislauf-Erkrankungen	Lokal: Allergien, Vasokonstriktion, Oberlidretraktion Systemisch: Hypotonie, Orthostase, Bradykardie, Sedierung, Schlafstörung, Depressionen, Potenzstörungen, allergische Reaktionen (<i>Apraclonidin</i> : 30 % Allergierate!), Mundtrockenheit. Wirkungsverstärkung von Digitalis, Beta-Rezeptorenblockern, Vasodilatoren, Rebound-Phänomen nach plötzlichem Absetzen von höherer Dosis möglich. Verstärkung der zentraldepressiven Wirkungen der Antihistaminika, Hypnotika, Sedativa
Prostaglandine: <i>Latanoprost</i>	Überempfindlichkeit, Kontaktlinsenträger, Asthma bronchiale, Schwangerschaft und Stillzeit	Lokal: Irreversible Iris- und Wimpernpigmentierung, verstärktes Wimpernwachstum, Bindehautrötung, Fremdkörpergefühl, Makulaödem Systemisch: Hautausschlag (allergisch?), Vorsicht bei Asthma bronchiale

In Anlehnung an Arzneiverordnungen, 19. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1999, S. 774–775.

Auch Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus und vaskuläre Schäden müssen berücksichtigt werden. Die Betreuung erfordert eine enge Kooperation zwischen Augen- und Hausarzt. Die Differentialindikation konservative Therapie oder Operation erfolgt in Absprache durch den Ophthalmologen. Besonderer

Beachtung bedarf die Therapietreue (Compliance): bis zu 50 % aller Patienten tropft unregelmäßig oder zu selten. Nur unter einheitlicher Betrachtung der okulären und allgemeinen Belange sind Therapieerfolg und hohe Lebensqualität langfristig zu erhalten.

Tabelle 2: Fertigarzneimittel in der lokalen Glaukomtherapie (Auswahl)

Wirkstoffe	Präparate	Hersteller	Packungsgröße* und Dosierung	Preis
Direkte Parasympathomimetika:				
Carbachol	Carbamann® 1, 2, 3 % AT	Mann	10 ml bis 3 x 10 ml (3 x tgl.)	ca. 14,50 DM bis 40,- DM
	Isopto-Carbachol, 0,75; 1,5; 2,25; 3 % AT	Alcon	10 ml bis 3 x 10 ml (3 x tgl.)	ca. 20,- DM bis 47,- DM
	Jestryl viskos® 1 % AT	Chauvin ankerpharm	3 x 10 ml (3 x tgl.)	ca. 40,- DM
Pilocarpin	versch. Produkte in versch. %	Mann Alcon Winzer Ciba Vision Ursapharm Pharma Stulln	10 ml bis 3 x 10 ml (2-4 x tgl.)	ca. 5,- DM bis 20,- DM
Beta-Sympathomimetika				
Dipivefrin	Epifrin® 0,1 % AT	Pharm-Allergan	5 ml bis 2 x 10 ml (2 x tgl.)	ca. 25,- DM bis 79,- DM
	Glaucothil® 0,1 % AT	Alcon	5 ml bis 2 x 10 ml (2 x tgl.)	ca. 23,- DM bis 73,- DM
Beta-Rezeptorenblocker				
Timolol	versch. Produkte in versch. %	Chauvin ankerpharm Winzer Chibret Ciba Vision Ursapharm Mann Hexal ratiopharm Pharma Stulln	5 ml bis 120 x 0,4 ml (2 x tgl.)	ca. 6,- DM bis 70,- DM
Metipranolol	Betamann® 0,1; 0,3; 0,6 % AT	Mann	5 ml bis 3 x 5 ml (2 x tgl.)	ca. 12,- DM bis 30,- DM
	Betamann EDO® 0,3 % AT		60 x 0,5 ml bis 120 x 0,5 ml	ca. 42,- DM bis 70,- DM
Levobunolol	Vistagan® 0,1; 0,25; 0,5 % AT	Pharm-Allergan	5 ml bis 3 x 5 ml (2 x tgl.)	ca. 12,- DM bis 30,- DM
	Vistagan® O.K. 0,5 % AT		30 x 0,4 ml bis 90 x 0,4 ml	ca. 25,- DM bis 57,- DM
Lokale Carboanhydrasehemmer				
Dorzolamid	Trusopt® AT	Chibret	5 ml bis 6 x 5 ml (3 x tgl.) (2 x tgl. komb.)	ca. 44,- DM bis 232,- DM
Brinzolamid	Azopt® AT	Alcon	5 ml bis 3 x 5 ml (2-3 x tgl.)	ca. 43,- DM bis 119,- DM
Alpha₂-Agonisten				
Clonidin	Clonidin-Ophthal® 1/8; 1/16 % AT	Winzer	10 ml bis 120 x 0,5 ml (2-3 x tgl.)	ca. 9,- DM bis 54,- DM
	Dispaclonidin® 1/8 % AT	Ciba Vision	10 ml bis 3 x 10 ml (2-3 x tgl.)	ca. 9,- DM bis 20,- DM
	Isoglucon® 1/16; 1/8 %; 1/4 AT	Alcon	10 ml bis 3 x 10 ml (2-3 x tgl.)	ca. 11,- DM bis 30,- DM
Apraclonidin	Iopidine® 0,5 % AT	Alcon	5 ml bis 2 x 5 ml (3 x tgl.)	ca. 40,- DM bis 77,- DM
Brimonidin	Alphagan® AT	Pharm Allergan	5 ml bis 3 x 5 ml (2 x tgl.)	ca. 42,- DM bis 112,- DM
Prostaglandine				
Latanoprost	Xalatan® AT	Pharm. & Upjohn	2,5 ml bis 3 x 2,5 ml (1 x tgl.)	ca. 57,- DM bis 155,- DM

* 5 ml 2 x tgl. = 30 Tagesdosen

Literatur

1. Dannheim F, Pfeiffer N: Empfehlungen zur medikamentösen Glaukombehandlung. *Z prakt Augenheilkd* 1998; 19: 417–423.
2. Pfeiffer N: Moderne medikamentöse Glaukomtherapie. *Dt Arztebl* 1998; 95: B-2561–B-2566.
3. Stewart WC: Perspectives in the medical treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 99–108.
4. Sugrue MF: Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19: 87–112.
5. Harris A, Arend O, Kagemann L et al.: Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal tension glaucoma. *J Ocular Pharmacol Ther* 1999; 15: 189–197.
6. Kremmer S, Selbach JM, Schäfers RF et al.: Das kardiovaskuläre Risikoprofil bei der Progression der Glaukomerkrankung. *Dt Arztebl* 2000; 97: A-2241 – A-2245.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Kohnen, Köln.

FAZIT

Neue pathogenetische Erkenntnisse und Wirkstoffgruppen haben der medikamentösen Glaukomtherapie wichtige Impulse gegeben. Zur topischen Behandlung hinzugekommen sind die lokalen Carboanhydrasehemmer Dorzolamid und Brinzolamid, die Alpha₂-Agonisten Apraclonidin und Brimonidol sowie das Prostaglandin-Derivat Latanoprost. Diese modernen – und höherpreisigen – Präparate stellen eine bedeutende Erweiterung der therapeutischen Ansätze dar und ermöglichen die Kombination verschiedener Therapieprinzipien (z. B. Reduzierung der Kammerwassersekretion mit Verbesserung des Kammerwasser- bzw. des uveoskleralen Abflusses)

mit dem Ziel der Vermeidung der Operation und letztendlich der Erblindung.

Bei der durch den Augenarzt durchzuführenden Mono- oder Kombinationstherapie sind Wirkungsweise und Wirksamkeit (individueller Zieldruck!) zu beachten. Darüber hinaus sind topische und systemische Verträglichkeit, die Kontraindikationen sowie die Lebensqualität des Patienten entscheidend. Unerlässlich für eine erfolgreiche Langzeittherapie ist die Kenntnis dieser Medikamente durch den Hausarzt. Erst dann wird eine individuelle Patientenführung auf der Grundlage einer vertrauensvollen Zusammenarbeit von Augen- und Hausarzt möglich.

Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Indikation

Azathioprin-haltige Arzneimittel (z.B. Imurek®) sind zusammen mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten für den Einsatz zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation und zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten zugelassen. Seit September 2000 zählt auch die schubförmige Multiple Sklerose (MS) zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bishe-

rigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Wirkung

Azathioprin ist ein Purinanalogon, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten wirken immunsuppressiv durch eine Dämpfung von zellvermittelten Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperproduktion. Diese Wirkung tritt jedoch erst frühestens nach 2–5 Monaten ein.

Pharmakokinetische Daten: Plasmas-HWZ etwa 5 h, geringe Plasmaswei-

bindung, scheinbares Verteilungsvolumen von 6,4 l/kg, gute Liquorpenetration, 18 % Bioverfügbarkeit.

Wirksamkeit

In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei MS erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der

Krankheitsprogression; aber die Schubrate wurde signifikant vermindert. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.

Risiken

Unerwünschte Wirkungen: allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen, seltener Anstieg der Leberwerte), Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Nebenwirkungen treten meistens schon frühzeitig auf und machen oft einen Therapieabbruch erforderlich. Später werden Leukozytopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie erkennbar.

Sicherheitsmaßnahmen:

1. Ausschluss von Schwangerschaft und Stillzeit, sichere Antikonception.

2. Regelmäßige Kontrollen von Differenzialblutbild und Leberwerten, die zunächst wöchentlich, später nur noch monatlich erfolgen sollen.

3. Therapieeinstellung auf eine Zielgröße der Leukozytenzahlen (600–1200 Lymphozyten/mm³ bzw. Leukozyten um 3500/mm³. Werte unter 3000/mm³ machen eine Therapiepause bis zum Anstieg über 4000/mm³ erforderlich.

Als Spätfolge der Azathioprintherapie ist ein Malignomrisiko zu beachten, das aber erst nach über 10-jähriger kontinuierlicher Azathiopringabe Bedeutung erlangt.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung

In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Zielkriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin mindestens ähnlich gute Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon beta und Glatirameracetat gehören. Für die neueren und teureren Verfahren spricht, dass erstens das Evidenzniveau der vorgelegten Therapiestudien höher ist als bei den zumeist schon älteren Azathioprinstudien, zweitens eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression für Azathioprin im Gegensatz zu den meisten Interferonpräparaten nicht belegt werden konnte und drittens die Verträglichkeit von Azathioprin individuell sehr unterschiedlich ist.

Dennoch ist die Gabe von Azathioprin bei MS vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmigem Verlauf, ferner Patienten, bei denen eine Therapie mit Interferon beta nicht möglich ist, oder solche, bei denen bisher unter Azathioprin ein stabiler Verlauf er-

reicht wurde. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in 2 oder 3 Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den o. a. hämatologischen Kriterien. Eine Kombinationstherapie von Azathioprin und Interferon beta-1 wird erst diskutiert.

Kosten

Der Kostenvergleich zwischen Azathioprin und Interferon beta erbringt in etwa um den Faktor 10 günstigere Jahrestherapiekosten für Azathioprin; anfallende Laborkosten müssen jedoch zusätzlich berücksichtigt werden.

Glatirameracetat ist in Deutschland zur Zeit noch nicht zugelassen, hat aber kürzlich im dezentralen EU-Verfahren die Zulassung für Großbritannien erhalten und kann im Rahmen des § 73 AMG im Einzelfall durch jede öffentliche Apotheke bezogen werden. Mit Mindestkosten von ca. 2.200 DM für die Monatspackung muss gerechnet werden (ohne evtl. zuzügliche Beschaffungskosten für den Import).

Interferon beta-1a	Avonex®	6 Mio. I.E. i.m. 1x/Woche	28.955,81 DM/Jahr
Interferon beta-1a	Rebif®	6 Mio. I.E.s.c. 3x/Woche	31.698,55 DM/Jahr
Interferon beta-1b	Betaferon®	9,6 Mio. I.E. s.c. jeden 2. Tag	28.536 DM/Jahr
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg/d s.c.	z. Z. ca. 22.400,00 DM/Jahr*
Azathioprin	z. B. Imurek®	2–3 mg/kg KG/Tag p.o.	ca. 3167,82 DM/Jahr** (2,5 mg bei 70 kg KG)

* Der Preis für Deutschland nach Markteinführung ist noch offen.

** Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Literatur

auf Anfrage

AkdÄ

FAZIT

Mit Azathioprin steht ein wirksames Mittel zur Schubreduktion der MS zur Verfügung. Jedoch wurde eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression bzw. Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde im MRT noch nicht überzeugend belegt. Die Therapiekosten liegen bei einem Zehntel anderer Therapieprinzipien.

Moderne medikamentöse Behandlungsprinzipien bei Morbus Crohn

Der M. Crohn kann im Gegensatz zur Colitis ulcerosa alle Abschnitte des Magen-Darm-Traktes betreffen. Die Inzidenz der chronisch rezidivierenden Erkrankung beträgt 4–5/100.000 mit einem Altersgipfel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Da die Ätiologie und Pathophysiologie des M. Crohn nicht eindeutig geklärt ist, gibt es keine durchgreifende kausale Therapie. Dennoch können gute Remissionsraten erzielt werden. Im Folgenden werden die Behandlungsprinzipien dargestellt, wie sie auch zum Teil bei der Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten vom November 1996 in Halle festgelegt wurden.

Glukokortikoide

Systemisch: Die Wirksamkeit der Glukokortikoide im akuten Erkrankungsschub des M. Crohn ist in zahlreichen Studien belegt. Je nach Schwere des akuten Schubes werden oral bzw. intravenös 40–80 mg Prednisolonäquivalent initial verabreicht mit nachfolgender Reduktion in 5–10 mg-Schritten/Woche je nach klinischem Ansprechen. In den ersten 4–6 Monaten haben niedrig dosierte Kortikoide eine remissionserhaltende Wirksamkeit. Wegen der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen (v. a. steroidinduzierte Osteoporose) sollten aber die systemischen Steroide nach 4–6 Monaten abgesetzt werden.

Lokal: Eine neue Alternative stellt das Budesonid dar, das oral zugeführt und aufgrund seiner galenischen Form im distalen Dünndarm und proximalen Kolon freigesetzt wird und hier lokal auf den Entzündungsprozess wirkt. Im Gegensatz zu systemisch wirkenden Steroiden wird Budesonid bereits bei der ersten Leberpassage zu über 90 % metabolisiert, wodurch das Risiko für systemische Steroidnebenwirkungen deutlich reduziert wird und damit eine wesent-

lich bessere Verträglichkeit resultiert. Die Regeldosierung beträgt 1 x 3 Kapseln Budesonid zur Nacht pro Tag (9 mg Gesamtdosis).

Aminosalicylate

Salazosulfapyridin (SASP) und 5-Aminosalicylsäure (5-ASA/Mesalazin)

Im akuten Schub können hochdosiert Aminosalicylate in einer Dosierung von 4g/Tag eingesetzt werden. Für den M. Crohn ist die Langzeit-Rezidivprophylaxe durch Dauergabe der Präparate über viele Jahre weniger gut belegt als für die Colitis ulcerosa. Bei eher seltenem distalen Kolonbefall können zusätzlich Klysmen, Mesalazin-Suppositorien oder Rektalschaum (Glukokortikoide, Budesonid) verabreicht werden. Obwohl häufig eine Kombinationstherapie mit oralen Steroiden durchgeführt wird, ist ein Vorteil gegenüber einer Steroidmonotherapie bisher nicht gesichert.

Immunsuppressiva

Bei chronisch aktivem Verlauf, der auf Kortison nur unzureichend anspricht oder der nur über eine Kortison-Dauergabe mit höheren Dosen zu kontrollieren ist, gelten heute die Immunsuppressiva Azathioprin und 6-Mercaptopurin als Standardtherapie (Dosierung 2–2,5 mg/kg KG pro Tag). Da der Wirkungseintritt erst nach 2–6 Monaten erfolgt, muss bei gegebener Indikation überlappend mit systemischen Steroiden behandelt werden. Eine Langzeitstudie unterstützt die Fortsetzung dieser Therapie über 4 Jahre. Bei etwa 10 % der Patienten treten Nebenwirkungen (meist reversibel) wie Übelkeit, Allergie, Leukopenie, akute Pankreatitis und Hepatitis auf, die z. T. zum Abbruch der Therapie führen. Alternativ als Mittel der zweiten Wahl erzielte in kontrollierten Studien Methotrexat (25 mg i.m./Woche) eine remissionserhaltende Wirkung. Während sich orales Ciclosporin in Studien als nicht

wirksam erwiesen hat, konnte in therapierefraktären Fällen die intravenöse Gabe in Einzelfällen einen deutlich positiven, jedoch nicht anhaltenden Effekt zeigen. Einzelberichten zufolge kann in hochfloriden, aktiven, therapierefraktären Stadien auch das Immunsuppressivum Tacrolimus durch Spezialisten versucht werden.

Neue Therapieoptionen

Mit Infliximab (Remicade®), einem monoklonalen Antikörper gegen den Tumornekrose-Faktor alpha (TNF α), steht ein neuer vielversprechender Therapieansatz in der Behandlung einer schwergradigen, aktiven Form bzw. von Fisteln als einer der häufigsten Komplikationen zur Verfügung. Infliximab ist nicht das Mittel der 1. Wahl. Es ist eine weitere Therapieoption, wenn bei chronisch aktivem Verlauf und/oder einer Fistelbildung eine umfassende medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva nicht anspricht. Die Indikation zu dieser differenzierten Therapie sollte auch wegen der hohen Kosten von Spezialisten und Behandlungszentren gestellt und überwacht werden.

M. Crohn und Gravidität

Eine Fruchtschädigung durch 5-Aminosalicylate und Glukokortikoide ist bisher nicht bekannt, sodass während einer Schwangerschaft die Behandlung mit diesen Medikamenten fortgesetzt werden kann. Für Azathioprin und 6-Mercaptopurin ist eine schädigende Wirkung in prospektiven Untersuchungen nicht beobachtet worden. Bis kontrollierte Studien vorliegen, wird man jedoch versuchen, vor einer Schwangerschaft die Immunsuppressiva-Therapie abzusetzen. Auf jeden Fall besteht keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.

Literatur

1. Stein RB, Hanauer SB: Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 297–321.
2. Stange EF, Schreiber S, Raedler A et al.: Therapie des M. Crohn. Ergebnisse einer Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 41–55.
3. Schölmerich J: Gibt es Neues in der Standardtherapie der CED. *Internist* 1999; 40: 1288–1299.
4. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JC et al.: Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215–219.

*Dr. med. A. Madisch
Prof. Dr. med. J. Hotz
Allgemeines Krankenhaus Celle
Klinik für Gastroenterologie
Siemensplatz 4, 29223 Celle*

FAZIT

Die hochdosierte Kortisontherapie p. o. oder i. v. ist noch immer die Standardtherapie bei M. Crohn. Es stehen heute gute topische Präparate zur Verfügung (Budesonid), die am distalen Dünndarm und proximalen Dickdarm ihre Wirkung entfalten und dank geringer Resorption kaum eine systemische Kortikoidwirkung haben. Der Nutzen einer Rezidivprophylaxe mit Aminosalicylaten ist umstritten. Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat sind die Therapie der Wahl in steroidpflichtigen Fällen. Infliximab, ein kompetitiver Hemmer des alpha-1-Tumor-Nekrose-Faktors, hat sich bei schweren Schüben bewährt, die Behandlung sollte aber z. Z. noch spezialisierten Zentren überlassen werden – u. a. wegen der hohen Therapiekosten.

hen unter erheblichen Symptomen leiden. Es liegen keine Daten darüber vor, dass asymptomatische Patienten von einer Behandlung profitieren. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen und Kosten einer medikamentösen Therapie sollten zunächst allgemeine Maßnahmen (Erhöhung der Kochsalzzufuhr, reichliches Trinken sowie die Verwendung von Kompressionsstrümpfen oder Leibbinden) ausgeschöpft werden.

Welche Medikamente sollten mit Vorsicht verwendet werden?

Der Verlust der autonomen Regulation führt dazu, dass Patienten mit schwerer orthostatischer Hypotonie extrem empfindlich gegenüber Substanzen sind, die eine Änderung des Gefäßtonus oder der Natriumausscheidung bewirken. Alkohol, Diuretika, Nitrate und Calciumantagonisten führen auch in geringen Dosierungen zu starken Blutdruckreduktionen. Die Einnahme dieser Substanzen sollte tagsüber vermieden werden. Einige nichtsteroidale Antiphlogistika und Sympathomimetika verursachen exzessive Blutdruckanstiege, eine Wirkung, die für die Behandlung von orthostatischer Hypotonie ausgenutzt werden kann. Paracetamol hat keine oder eine nur geringfügige Wirkung auf den Blutdruck und stellt für diese Patienten das Analgetikum der ersten Wahl dar. Da die Mehrzahl der Medikamente hinsichtlich der Kreislaufwirkung bei OH nicht untersucht ist, sollten sie nur mit größter Vorsicht verwendet werden.

Pharmakologische Therapie

Prinzipiell unterscheidet man zwischen länger wirksamen Substanzen, deren Wirkung über mehr als 24 Stunden anhält, und kürzer wirksamen Substanzen, die über einige Stunden wirken. In einigen Fällen ist eine Kombination dieser Substanzen notwendig. Jedes zur Zeit verfügbare Medikament steigert den Blutdruck nicht nur im Stehen, sondern auch im Sitzen und Liegen. Länger wirksame Substanzen sollten bei Patienten mit Hypertonie im Liegen vermieden werden. Ist dies nicht zu machen, müssen die Patienten darauf hingewiesen

Orthostatische Hypotonie – was tun?

Patienten mit schwerer orthostatischer Hypotonie (OH) aufgrund autonomer Dysfunktion können häufig nur wenige Sekunden oder Minuten stehen, bevor Symptome wie Nackenschmerzen, Schwindel, Sehstörungen oder Synkopen auftreten. Die Symptome können durch eine gezielte Behandlung erheblich vermindert werden. Langzeitergebnisse für die Behandlung orthostatischer Hypotonie liegen noch nicht vor, jedoch lassen Ergebnisse kleinerer kurzzeitiger Studien folgende Empfehlungen zu.

Wann ist eine Behandlung von orthostatischer Hypotonie notwendig?

Vor Einleitung einer Therapie sollte nach möglichen Ursachen (z. B. generalisierte Amyloidose, diabetische Neuropathie, Hochdruckmedikation) gesucht werden. Die OH muss von anderen Syndromen und besonders der vasovagalen Synkope abgegrenzt werden. Eine Behandlung ist nur bei Patienten indiziert, die schon nach kurzer Zeit im Ste-

werden, dass sie sich, solange die Wirkung eines der kürzer wirksamen Präparate anhält, nicht hinlegen sollten.

Zu den länger wirksamen Substanzen zählen Fludrocortison (0,1–0,2 mg/Tag) und Erythropoietin. Die maximale Wirkung von Fludrocortison, das relativ preiswert ist, ist nach etwa einer Woche erreicht. Eine Gewichtszunahme von 1–2 kg unter Fludrocortison sollte nicht überschritten werden. Da Fludrocortison Hypokaliämien verursachen kann, sind regelmäßige Kontrollen der Elektrolyte und gegebenenfalls Kaliumsubstitution notwendig. Erythropoietin ist teuer und muss parenteral appliziert werden. Eine Behandlung mit Erythropoietin sollte nur bei Patienten erfolgen, die nicht auf andere Behandlungen ansprechen. Ein Hämatokritwert von 50 % sollte nicht überschritten werden.

Relativ preiswerte, kürzer wirksame Substanzen zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie sind Alpha-Adrenorezeptoragonisten, Indometacin und Yohimbin. Zu den Alpha-Adrenorezeptoragonisten, die zur Behandlung der OH verwendet werden, zählen Etilefrin (z. B. Adrenam[®]), Norfenefrin (z. B. Novadral[®]) und Midodrin (Gutron[®]). Was die Wirkung betrifft, ist Midodrin (2,5–10 mg/Dosis) bei schwerer OH am besten charakterisiert. Relativ häufig treten allerdings nach seiner Einnahme Jucken der Kopfhaut und eine Piloerektion (Aufstellen der Haare) auf. Die Verwendung von Indometacin (25–50 mg/Dosis) ist häufig durch gastrointestinale Nebenwirkungen limitiert. Ein Behandlungsversuch mit Indometacin ist bei Patienten besonders sinnvoll, die aus anderen Gründen ein nichtsteroidales Antiphlogistikum benötigen. Yohimbin (2,5–5 mg/Dosis) verursacht durch Blockade

zentralnervöser und peripherer Alpha₂-Adrenorezeptoren eine Zunahme der Sympathikusaktivität. Die Substanz ist bei Patienten mit zentralnervösen autonomen Neuropathien, wie z. B. Multi-System-Atrophie (Shy-Drager-Syndrom), besonders wirksam. Einige Patienten spüren nach Einnahme von Yohimbin innere Unruhe und Nervosität. Die postprandiale Hypotonie kann durch Einnahme von Coffein (250 mg entspricht 1–2 Tassen Bohnenkaffee) mit den Mahlzeiten vermindert werden. Dihydroergotamin und Ephedrin-haltige Präparate sind nicht empfehlenswert. Da Ansprechen und Verträglichkeit von Patient zu Patient stark variieren, müssen häufig mehrere Substanzen ausprobiert werden. Die Dosis der jeweiligen Substanz sollte vorsichtig titriert werden. Die Einnahme der Medikamente sollte am Morgen und gegebenenfalls noch einmal am Mittag oder frühen Nachmittag erfolgen.

Hypertonie im Liegen

Etwa 50 % der Patienten mit orthostatischer Hypotonie sind im Liegen hyperten. Eine leichte Senkung des Blutdrucks in der Nacht kann dadurch erreicht werden, dass das Kopfende des Betts um etwa 15–20 cm angehoben wird. Ist eine weitere Blutdruckreduktion indiziert, dann können Nitroglycerinpflaster oder kurz wirksame Calciumantagonisten beim Zubettgehen verwendet werden. Diese Medikamente führen zu einer Zunahme von orthostatischer Hypotonie in der Nacht und erhöhen möglicherweise das Risiko für Stürze. Das erhöhte Sturzrisiko ist bei Patienten, deren Überleben durch die Grunderkrankung limitiert ist, wie z. B. Amyloidose und Multi-System-Atrophie, nur in den seltensten Fällen akzeptabel.

Literatur

1. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W: Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol Lond* 1999; 519: 1–10.
2. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I et al.: Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 1998; 105: 116–124.
3. Low PA, Gilden JL, Freeman R et al.: Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997; 277: 1046–1051.
4. Jordan J, Shannon JR, Pohar B et al.: Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 35–42.

Dr. med. Jens Jordan

Franz Volhard Klinik, Medizinische Fakultät der Charité, Campus Buch Humboldt Universität Berlin Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin

FAZIT

Die medikamentöse Behandlung von symptomatischer orthostatischer Hypotonie ist bei Patienten sinnvoll, die nicht ausreichend auf nichtpharmakologische Therapien ansprechen. Das geeignete Präparat muss individuell anhand der Wirkung und der Verträglichkeit ausgewählt werden. Alle Medikamente, die für die Behandlung von orthostatischer Hypotonie geeignet sind, können den Blutdruck im Liegen stark erhöhen.

Etanercept

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Etanercept (Enbrel®) ist ein neues Antirheumatikum. Es wird gentechnisch hergestellt und ist ein Fusionsprotein aus 2 TNF- α -Rezeptoren, bestehend aus 934 Aminosäuren. Es hemmt kompetitiv den Rezeptor für Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Es ist bei schweren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis (RA) indiziert, wenn andere Antirheumatika versagen. Es erweist sich als hoch wirksam. Es muss zweimal wöchentlich s. c. injiziert werden. Die Jahrestherapiekosten werden derzeit auf 30.000–50.000 DM geschätzt.

Wirkung

Etanercept (Enbrel®) konkurriert als löslicher TNF- α -Rezeptor mit höherer Affinität als die zellständigen TNF- α -Rezeptoren um die Bindung von Tumornekrosefaktor-alpha. Hierdurch wird die TNF- α -vermittelte Entzündungskaskade in der rheumatoiden Synovialschleimhaut verhindert (3). Somit wird auch die Bildung anderer proinflammatorischer Zytokine gehemmt.

Die Auswirkungen einer teilweisen oder vollständigen TNF- α -Blockade sind noch unzureichend geklärt. Da der TNF- α eine zentrale Rolle bei Entzündungs- und Immunvorgängen spielt, wird möglicherweise die Immunabwehr bei bakteriellen Infekten oder Malignomen beeinträchtigt.

Klinische Studien

In einer halbjährigen randomisierten Doppelblind-Studie (2) erhielten 234 Patienten mit therapierefraktärer rheumatoider Arthritis Etanercept zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 10 oder 25 mg s. c. In allen primären und sekundären Endpunkten zeigte sich eine dosisabhängige schnellere und anhaltendere Besserung als unter Placebo. Die

Parameter der Lebensqualität („Health Assessment Questionnaire“) besserten sich ebenfalls signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Unter Etanercept normalisierten sich einige klinische Laborparameter (CRP, BSG, Leuko- und Thrombozytenzahl, Plasmaprotein).

Eine zweite randomisierte Doppelblind-Studie (4) prüfte den Nutzen der zusätzlichen Gabe von Etanercept (2-mal wöchentlich 25 mg) an 89 Patienten, die seit mindestens 6 Monaten mit Methotrexat (15–25 mg/Woche) behandelt worden waren. Die Etanercept/Methotrexat-Gruppe schnitt deutlich besser ab als die Placebo/Methotrexat-Gruppe.

Da der TNF auch bei anderen Erkrankungen eine Rolle spielt, werden weitere Indikationen geprüft. Hierzu kann noch keine Stellung genommen werden.

Pharmakokinetik

Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 68 ± 19 h ermittelt (1). Etanercept wird nach subkutaner Gabe langsam absorbiert und mit erheblichen interindividuellen Schwankungen eliminiert. Bei einer zweimaligen wöchentlichen Gabe von 25 mg liegt die mittlere Steady-state-Konzentration bei etwa 3 $\mu\text{g/ml}$. Etanercept wird über verschiedene Aminosäure-Stoffwechselwege abgebaut und über die Galle und den Urin ausgeschieden, wobei auch bei Leber- und Niereninsuffizienz keine Kumulation auftritt.

Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen: Vorübergehend auftretende Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, die sich innerhalb von 4 Wochen abschwächen und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatten.

Kontraindikationen: chronische oder akute bakterielle Infektionen (Gefahr der Exazerbation).

Begleitbehandlung: Interaktionsstudien mit anderen Medikamenten zur Behandlung der RA (außer Methotrexat) stehen noch aus. Nach bisherigen Erkenntnissen werden aber keine bedeutenden Wechselwirkungen angenommen.

Indikation

Schwere Verlaufsformen der RA bei nachgewiesener unzureichender Wirksamkeit anderer Basistherapeutika. Etanercept kann mit Methotrexat kombiniert werden.

Kosten

Wie bei allen gentechnisch hergestellten Medikamenten liegen die Behandlungskosten mit 30 000–50 000 DM/Jahr enorm hoch. Schon aus diesem Grund ist zu fordern, dass die Therapieindikation von einem (oder besser von zwei voneinander unabhängigen) Internisten mit der Zusatzbezeichnung Rheumatologie zu stellen ist. Voraussetzung für eine Behandlung ist das Versagen anderer „klassischer Therapieansätze“.

Literatur

1. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK et al.: The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161–164.
2. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al.: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478–486.
3. Suffredini AF, Reda D, Banks SM et al.: Effects of recombinant dimeric TNF receptor on human inflammatory responses following intravenous endotoxin administration. *J Immunol* 1995; 155: 5038–5045.
4. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: F_c fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–259.

AkdÄ

Die Bedeutung von Leukotrienantagonisten (Montelukast) in der Asthma-Therapie – eine kritische Zwischenbilanz

Leukotriene sind wesentliche Mediatoren der asthmatischen Reaktion. Im Vergleich zum Histamin sind sie etwa 1000-mal stärker bronchokonstriktorisch wirksam und ihre Wirkung hält etwa 3- bis 4fach länger an. Leukotrienantagonisten hemmen entweder die Synthese dieser Mediatoren oder blockieren ihre Rezeptoren.

Seit April 1998 ist in Deutschland der Cysteinyl-Leukotrienrezeptorantagonist (Cys LT₂-Rezeptorantagonist) **Montelukast** (Singulair®) für Erwachsene und für Kinder ab dem 6. Lebensjahr bei leicht- bis mittelgradigem Asthma als orale Zusatztherapie zu inhalativen Steroiden sowie bei belastungsinduziertem Asthma als Monotherapie zugelassen (3).

Beim Einsatz in der Asthmatherapie steht die antiinflammatorische Wirkung der Antileukotriene im Vordergrund (1). So konnten in klinischen Studien eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁-Anstieg), des Symptomscores und eine Reduktion des Verbrauchs an weiteren Medikamenten gezeigt werden. Unter klinischen Aspekten lässt sich nach heutigem Wissensstand der in Tabelle 1 dargestellte Vergleich zwischen inhalativen Steroiden und Leukotrienantagonisten ziehen:

Insgesamt ist die Datenlage aber noch unbefriedigend, da bereits die ersten publizierten Studien zur Zulassung des Medikaments geführt haben. So fehlen insbesondere für das Kindesalter noch Vergleichsstudien mit größeren Fallzahlen gegenüber den etablierten Therapien. Auch der Einsatz bei mittelschwerem und schwerem Asthma bedarf einer weiteren Absicherung durch sorgfältig geplante Studien.

Unsere Kenntnisse zum differenzierten Einsatz von Leukotrienantagonisten sind ebenfalls noch ungenügend. Nur ein Teil der Patienten spricht auf die

Tabelle 1: Vergleich Leukotrienantagonisten/Inhal. Glucocorticosteroide

	Leukotrienantagonisten	Inhal. Glucocorticosteroide
Anwenderfreundlichkeit	++	+
Symptomkontrolle	+	++
Lungenfunktion	+	+
Hyperreagibilität	(+)	+
Inflammation	(+)	+
Exazerbationshäufigkeit	(?)	(+)
Wirksamkeit	+	++
Langzeiteffekt	?	+
Nebenwirkungen	(-)	(+)

Therapie an, sodass Kriterien zur Auswahl geeigneter Patienten gefunden werden müssen. Ursache für diese geringere therapeutische Potenz im Vergleich zu den inhalativen Corticosteroiden könnten Enzym polymorphismen des Leukotrienstoffwechselweges (2) sowie die Tatsache sein, dass Cysteinyl-Leukotriene nicht die einzigen Mediatoren der asthmatischen Entzündung sind.

Der große Vorteil des Medikaments liegt darin, dass bei einmaliger (abendlicher) oraler Gabe eine hohe Compliance erwartet werden kann und sich die Wirkung innerhalb kurzer Zeit zeigt. Liegt nach einwöchiger Therapie kein Erfolg vor, kann der Versuch beendet werden. Ausführlicher geprüft werden muss noch, ob der systemische Effekt bei oraler Applikation eventuell auch andere Formen der Entzündung positiv beeinflussen kann (z. B. allergische Rhinitis) und ob die Kombination mit Antihistaminika eine therapeutische Option ist.

Literatur

1. Pizzini E, Leif JA, Reiss TF et al.: Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12–18.

2. Sampson AP: The pharmacology of leukotriene receptor agonists. *Eur Respir Rev* 1998; 63: 1037–1041.

3. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al.: Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Med Klinik* 1998; 93: 639–650.

*Prof. Dr. med. Ralf Wettengel
Karl-Hansen-Klinik
Asthma-Klinik
Antoniusstraße 19,
33175 Bad Lippspringe*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. T. Schaberg, Rotenburg/Wümme.

FAZIT

Ein neues, eher schwach wirksames Therapieprinzip mit dem Vorteil der einmal täglichen Einnahme. Leider spricht nur ein Teil der Patienten an. Die Tagestherapiekosten liegen mit ca. 4 DM vergleichsweise hoch. Kein Mittel der ersten Wahl, kein Ersatz für inhalative Corticosteroide! Die Datenlage ist noch nicht befriedigend.

ACE-Hemmer: Datenübersicht

Wirkstoff	Handelsnamen	Markteinführung	HWZ (h)	Aktiver Metabolit	Bioverfügbarkeit (%)	Einfluss von Nahrung	Dosis (mg)	Ausscheidung renal (%)	Ausscheidung hepatisch (%)	TTK (DM) empfohlene Dosis
Benazepril	Cibacen	01/1993	10–11	Ja	28	Nein	10–20(40)	33	12	1,31–2,62
Captopril	Lopirin, Tensobon, Generika	03/1981	1,9	Ja	70–75	Nein	2–3 x 25–50	95		1,31–3,93 Generika: 0,36–1,08
Cilazapril	Dynorm	05/1992	9	Ja	60	Nein	2,5–(5)	53		1,31–2,62
Enalapril	Xanef, Pres, Generika	11/1984	11	Ja	60	Nein	10–20 (40)	61	33	1,31–1,84 Generika: 0,58–0,80
Fosinopril	Fosinorm, Dynacil	08/1992	11,5	Ja	29	Nein	10–20 (80)	44	46	1,07–1,51
Imidapril	Tanatril	10/1999	10–19	Ja	40	Ja	10	22		1,18
Lisinopril	Acerbon, Coric, Generika	12/1989	12	Nein	25	Nein	10–20	100	0	1,31–2,62 Generika: 0,58–1,16
Moexipril	Fempres	01/1997	2–10	Ja	13–22	Ja	7,5–15 (30)	13	>50	1,31
Perindopril	Coversum	11/1989	3–5	Ja	65–70	Nein	4–8	75	25	1,31–2,62
Quinapril	Accupro	03/1991	3	Ja	60	Nein	10–20 (40)	60	40	1,21–2,42
Ramipril	Delix, Vesdil	05/1993	13–17	Ja	15–28	Nein	2,5–5 (10)	60	39	1,31–2,62
Spirapril	Quadropril	01/1997	33–41	Ja	50	Nein	6–12	40	60	1,19–2,38
Trandolapril	Gopten, Udrik	03/1993	16–24	Ja	60	Nein	2–4	33	66	1,31–2,62

Stand: Oktober 2000

Anmerkungen

- Nur zur Behandlung der essentiellen Hypertonie zugelassen: Spirapril, Imidapril, Moexipril
- Zugelassen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und Herzinsuffizienz: Lisinopril, Perindopril, Benazepril, Cilazapril, Quinapril, Ramipril, Fosinopril, Trandolapril
- Zulassung zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, Herzinsuffizienz, linksventrikulären Dysfunktion (LVD): Captopril, Enalapril
- Zulassung zur Behandlung der diabetischen Nephropathie: Captopril. Für diese Substanz existieren auch Dosierungsempfehlungen für die Behandlung von Kindern
- Als einzige Substanz für die parenterale Applikation verfügbar: Enalaprilat
- Außer Trandolapril, Spirapril und Imidapril sind alle Substanzen auch als Kombinationspräparat mit einem Diuretikum (meist Hydrochlorothiazid 12,5 oder 25 mg) verfügbar.

*Dr. rer. nat. Stephan Grossmann
Apotheke Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt*

Brauchen wir Bufexamac?

Bufexamac, 2-(4-Butophenyl)acetoxyhydroxamsäure, ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, das ausschließlich zur Lokalbehandlung von entzündlichen Dermatosen benutzt wird. Eine kurzfristige Anwendung als Antirheumatikum in Form von Suppositorien und intraartikulären Injektionen ist nicht mehr aktuell. Bufexamac wird seit über 20 Jahren - erste Mitteilung erfolg-

te 1966 – überwiegend von praktischen Ärzten und Pädiatern zur Behandlung von Dermatosen zunächst als Parfenac® Creme bzw. Malipuran® Creme angewendet.

Inzwischen sind in Deutschland zahlreiche Bufexamac-haltige Lokaltheraeutika vorhanden. Der Grund für die außerordentlich häufige Anwendung ist die oft

irrationale Furcht vor Cortison-Nebenwirkungen der Patienten oder bei Kindern der Eltern, aber auch von Ärzten.

Anwendungsgebiete

Neurodermitis, Ekzeme verschiedener Genese, entzündliche Hautveränderungen wie Sonnenbrand, Insektenstiche, aber auch entzündliche Hämorrhoiden, Phlebitiden und Keloide wurden mit Bufexamac behandelt.

Wirkung

In ersten Studien wurde Bufexamac die gleiche Wirkung wie Fluocinolonacetomid oder Betametason zugeschrieben (1). Weitere Multicenterstudien konnten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Bufexamac feststellen (2). Dies entspricht der heute geltenden Meinung.

Nebenwirkungen

Sensibilisierung gegen Bufexamac als Kontaktallergie wurde zuerst 1973 mitgeteilt. Der AkdÄ sind in der Zeit von 1990 bis 2000 115 Fälle über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bekannt geworden (Datenstand: 23.11.2000). Zunächst wurde die Sensibilisierungsfähigkeit bei der hohen Zahl der Anwendungen als gering angesehen. Inzwischen mussten mit zunehmender Häufigkeit kontaktallergische Reaktionen z. T. schwerer Art durch die Anwendung von Bufexamac beobachtet werden. „Bufexamac is a frequent contact sensitizer“ (3), sodass empfohlen wurde, Bufexamac in die Standard-Testserien aufzunehmen.

Die AkdÄ hat kürzlich bereits in einer Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt auf die Gefahr einer Kontaktallergie nach Bufexamac hingewiesen (4).

Literatur

1. Achten G, Bourlond A, Haven E et al.: Etude du bufexamac creme et du bufexamac onguent dans le traitement de divers dermatoses. *Dermatologica* 1973; 146: 1–7.
2. Christiansen JV, Gadborg E, Kleiter I et al.: Efficacy of Bufexamac (NFN) Cream in Skin Diseases. *Dermatologica* 1977; 154: 177–184.
3. Kränke B, Derhaschnig J, Komericki P, Aberler W: Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 63.
4. AkdÄ: Bufexamac: Ein Ekzemtherapeutikum, das selbst häufig allergische Kontaktekzeme hervorruft. *Dt Ärztebl* 2000; 97: 3212.

*Prof. Dr. med. E. Landes
Kleukensweg 2, 64297 Darmstadt*

FAZIT

Es ist unstrittig, dass in der lokalen Dermatotherapie eine Steroidalternative gebraucht wird. Bufexamac hat diese Erwartungen enttäuscht und ist mit dem erhöhten Risiko der Sensibilisierung behaftet. Inzwischen sind Neuentwicklungen in klinischer Prüfung, von denen zu hoffen ist, dass diese den Erwartungen entsprechen.

Empfängnisverhütung durch ein Estrogenimplantat (Implanon®)

Implanon® ist ein implantierbares Gestagen-Depot. Verwendet wird ein Metabolit von Desogestrel, einem in der klassischen „Pille“ häufig verwendeten Gestagen. Nach den vorläufigen Befunden ist eine sichere Empfängnisverhütung von 3 Jahren zu erwarten. Danach muss das Implantat chirurgisch entfernt werden. Die Sicherheit des Präparates ist sehr gut und scheint der klassischen oralen Kontrazeption mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen zu sein.

Das Präparat muss mit einem gewissen chirurgischen Aufwand appliziert werden. Wie weit dies in Deutschland ange-

nommen wird, muss sich herausstellen. Es ist ja bekannt, dass hinsichtlich der Akzeptanz medizinischer Eingriffe und Methoden erhebliche regionale, nationale und kontinentale Unterschiede bestehen. Bei speziellen Indikationen ist das Präparat heute schon zu empfehlen, obwohl zu beachten ist, dass Blutungsstörungen – von der Amenorrhoe bis zur Polymenorrhoe – im Einzelfall nicht vorauszusehen sind. Das Präparat dürfte zunächst vor allem in Entwicklungsländern angewandt werden.

Prof. Dr. med. W. Kuhn, Göttingen

Hinweis

Die in AVP enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig geprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen können, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.

Hinweis

Die in AVP enthaltenen Preisangaben wurden sorgfältig recherchiert und überprüft (Quelle: Lauer-Taxe). Für die Richtigkeit der Angaben können wir jedoch keine Gewähr übernehmen.

Quinupristin/Dalfopristin – ein neues Antibiotikum für besondere Fälle

Obwohl kein Präparat der Praxis, möchten wir über eine Neuentwicklung im Antibiotikabereich informieren. Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) ist ein semisynthetisches Derivat des natürlich vorkommenden Streptogramins Pristinamycin A/B und gehört zur Gruppe der MLS-Antibiotika (Makrolide/Lincosamide/Streptogramine). Es wirkt bakterizid. Die Aufnahme in die Zelle erfolgt für beide Komponenten unabhängig voneinander durch passive Diffusion, und erst am Wirkort kommt es zur synergistischen Wirkung.

Wirkungsspektrum

Quinupristin/Dalfopristin (QD) besitzt seinen Wirkungsschwerpunkt bei grampositiven Bakterien. Bemerkenswert ist die relative Unwirksamkeit gegenüber *Enterococcus faecalis*, während *Enterococcus faecium* hochempfindlich ist. Die meisten gramnegativen Keime sind aufgrund ihrer für Streptogramine impermeablen Zellwand natürlich resistent. Wirksamkeit besteht gegenüber Erregern atypischer Pneumonien (*Legionellen*, *Chlamydien*, *Mykoplasmen*) sowie *Neisserien*-Arten.

Zugelassene Indikationen

Intravenöse Therapie einer nosokomialen Pneumonie, Haut- und Weichteilinfektionen sowie klinisch relevante Infektionen durch Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*. QD darf nur verabreicht werden, wenn dokumentiert ist, dass kein anderes Antibiotikum gegen den Erreger wirksam bzw. geeignet ist; ist also ein Antibiotikum in Reserve.

Kontraindikationen

Schwere Leberinsuffizienz, gleichzeitige Gabe von Mutterkornalkaloiden und Arzneimitteln, die durch das Cytochrom P450 3A4-Enzymsystem metabolisiert werden (z. B. Omeprazol) und das QT-Intervall verlängern können.

Daten zur Gabe in der Schwangerschaft, Stillzeit und bei eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor.

Nebenwirkungen

Initial wurden vor allem venöse Nebenwirkungen (Entzündung, Schmerz, Thrombophlebitis) beschrieben, weshalb die Substanz nur über einen zentralvenösen Katheter verabreicht werden darf. Arthralgien (10%) und Myalgien (7%). Erhöhung der Leberenzyme, Veränderung des Blutbildes (Abnahme von Hkt, Hb; Leuko-, Thrombo-, Granulozytopenie).

Wechselwirkungen

Die Hemmung des Cytochrom P450-Isoenzymes 3A4 sowie des CYP3A4-Metabolismus von Ciclosporin A, Midazolam, Nifedipin und Terfenadin führt zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substanzen. Zu erwarten ist zudem eine verstärkte kardiale Nebenwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten mit QT-verlängernder Wirkung (Klasse Ia- und III-Antiarrhythmika, Neuroleptika, Azolderivate, Chinolone, Makrolide).

Pharmakokinetik

HWZ 1 bis 2 h. Beide Substanzen werden schnell in zwei konjugierte (Q) bzw. einen nichtkonjugierten (D) antimikrobiell aktiven Hauptmetaboliten umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend biliär über den Stuhl (75% der Gesamtdosis) und nur geringgradig renal (15–20%). Anreicherung in Granulozyten bis zum 60fachen des Plasmaspiegels.

FAZIT

Quinupristin/Dalfopristin ist das erste parenterale Streptogramin mit einer Wirkung gegen multiresistente grampositive Bakterien. Sein Indikationsgebiet beschränkt sich auf schwere, mit gängigen Antibiotika nicht mehr behandelbare Infektionen durch grampositive Erreger. Es stellt hier einen tatsächlichen therapeutischen Fortschritt dar. Hauptanwendungsgebiet: Infektionen durch Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*-Stämme (Unwirksamkeit gegen *Enterococcus faecalis*!), Kombinationspartner (z. B. mit Glykopeptiden) bei multiresistenten Staphylokokken. Damit ist Quinupristin/Dalfopristin ein Antibiotikum in Reserve, dessen Anwendung auf Ausnahmesituationen bei schwerstkranken Patienten zu beschränken ist.

Dosierung und Kosten

3 x 5–7,5 mg/kg pro Tag, woraus sich bei einem Preis von etwa DM 125 für eine 500 mg Durchstechflasche Tagestherapiekosten von mindestens DM 375 ergeben. Lieferung erfolgt nur an Krankenhausversorgende Apotheken.

*Prof. Dr. med. Heinrich K. Geiss
Hygiene-Institut der Universität Heidelberg,
Sektion Infektiologie
Im Neuenheimer Feld 324,
69120 Heidelberg*

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

Sevelamer – ein neuer Phosphatbinder

Die Hyperphosphatämie stellt ein zentrales Problem in der Behandlung von Patienten an der Hämodialyse (HD) dar. Wie neuere Studien gezeigt haben, ist die Hyperphosphatämie nicht nur wesentlicher Faktor in der Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und von Weichteil- und Herzklappenverkalkungen, sondern führt auch zu einer erhöhten kardialen Mortalität bei Dialysepatienten. Daher ist eine Kontrolle der Phosphatspiegel von zentraler Bedeutung. Hierbei müssen bei normaler mitteleuropäischer Diät etwa 4200 mg Phosphor/Woche eliminiert werden, um eine ausgeglichene Phosphatbilanz zu erzielen. Ungefähr 2400 mg Phosphor werden beim HD-Pat. über die Dialyse (3x/Woche) eliminiert, sodass durch medikamentöse Phosphatbindung noch ca. 1800 mg/Woche entfernt werden müssen.

Die bis heute verwendeten Substanzen Calciumcarbonat, Calciumacetat und Aluminium-haltige Phosphatbinder sind auf Grund ihrer UAW wie Hypercalcämie, Aluminiumencephalopathie und Aluminiumosteopathie nur begrenzt anwendbar. Daher wird schon lange nach alternativen calcium- und aluminiumfreien Phosphatbindern gesucht.

Sevelamerhydrochlorid (Renagel®) ist ein kationisches Polymer (Polyallylamine hydrochlorid), das als Ionenaustauscher Phosphatanionen im Darm bindet. Es wird nicht absorbiert und über den Stuhl ausgeschieden.

In mehreren klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Sevelamer nachgewiesen werden (1, 2). Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der prädialytischen Phosphatwerte, vergleichbar mit der konventionellen Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern. In einer Langzeitstudie an 192 Patienten (2) lag die mittlere Dosis, die eingenommen werden musste, bei 6,3 g Sevelamer pro Tag. Dies entspricht einer Einnahme von insgesamt 16(!) Kapseln/Tag zu den Mahlzeiten. Hierdurch wurde eine Reduktion des mittleren prädialytischen Phosphatspiegels von 2,81 mmol/l auf 2,06 mmol/l erzielt. Prädialytische Normophosphatämie konnte also mit der eingesetzten Menge an Kapseln auch nicht erzielt werden.

UAW waren in dieser Studie vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl, Durchfall bzw. Obstipation. Insgesamt mussten 7 von 192 Patienten die Studie aufgrund dieser UAW beenden.

Literatur

1. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA and the RenaGel study group: Renagel, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299–307.
2. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E for the RenaGel study group: Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907–2914.

*Dr. med. O. Hergesell
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. E. Ritz
Klinikum der Universität Heidelberg,
Sektion Nephrologie
Bergheimerstraße 56 A,
69115 Heidelberg*

FAZIT

Mit Sevelamer steht ein neuer, wirksamer calcium- und aluminiumfreier Phosphatbinder zur Verfügung. UAW sind gastrointestinale Beschwerden. Um eine adäquate Senkung des prädialytischen Phosphatspiegels zu erzielen, ist die Einnahme von minimal 12 Kapseln/Tag (!) notwendig. Die Tagestherapiekosten liegen bei ca. 22 DM. Dies ist nicht ganz das Zehnfache der Behandlung z. B. mit Calciumacetat. Die Indikation wird sich also wegen der Menge der zu schluckenden Kapseln und des Preises auf einzelne Fälle beschränken. Das Problem der Phosphatsenkung bei HD-Patienten ist also noch nicht gelöst.

Vorbeugung eines durch Kontrastmittel hervorgerufenen akuten Nierenversagens

Häufig müssen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, oft Diabetiker, wegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer arteriellen Verschlusskrankheit Kontrastmittel erhalten. In einem hohen Prozentsatz kommt es in diesen Fällen zu einem akuten Nierenversagen. Deutsche Autoren veröffentlichten jetzt eine Untersuchung:

83 Patienten mit einem Plasmakreatinin von $2,4 \pm 1,3$ mg/dl erhielten randomisiert Placebo oder Acetylcystein, 2 x 600

mg, am Tage vor und am Tage der Untersuchung. In der Placebo-Gruppe kam es zu einem Plasma-Kreatinin-Anstieg bei neun, in der Acetylcystein-Gruppe nur bei einem Patienten.

Es handelt sich um ein alltägliches Problem – Tendenz steigend. Alle bisherigen Versuche, es zu lösen, schlugen fehl. Da Acetylcystein gut verträglich und billig ist, verdient es diese Spur, weiter verfolgt zu werden.

Literatur

1. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.
2. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM: Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents – a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343: 210–211.

Hö

Urothel-Karzinom durch Chinesische Kräuter

In Belgien hatten Patienten in den Jahren 1990 bis 1992 „Chinesische Pillen“ genommen, die zur Gewichtsreduzierung angepriesen wurden. Diese enthielten *Aristolochia fangchi*. Dies ist nephrotoxisch und führte bei den Patienten zu Nierenversagen (wir hatten schon in AVP 1/2000 berichtet). Bei diesen Patienten – inzwischen an der künstlichen Niere

oder transplantiert – entwickelten sich häufig Urothel-Karzinome. Bei 39 Patienten wurden daher Nieren und Harnleiter prophylaktisch entfernt, und in 18 Fällen fanden sich histologisch Urothel-Karzinome. Dies gibt uns erneut Anlass, auf die irrierte Vorstellung hinzuweisen, dass natürliche und pflanzliche Mittel harmlos seien.

Literatur

- Nortier JL et al.: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Engl J Med* 2000; 342: 1686–1691.

Hö

Warn-Signale

Akute Arthritis unter Clopidogrel

Es wird über zwei Fälle einer akuten Arthritis unter dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (Iscover®) berichtet. Eine 76-jährige Frau bekam zwei Wochen nach Einnahme einen ausgedehnten Juckreiz sowie intensive Schmerzen und Schwellung der Metacarpal-Gelenke. Eine Woche nach Beendigung der Gabe verschwanden Pruritus und Schmerzen.

Ein 62-jähriger Mann, allergisch gegen Acetylsalicylsäure, klagte drei Wochen nach Clopidogrel über schwere Schmerzen im rechten Knie. Dieses war gespannt, und er konnte mit diesem Bein nicht auftreten. Die Quadrizeps-Sehne zeigte die klassischen Entzündungszeichen. Nach Absetzen verschwanden die Symptome.

Literatur:

- Garg A et al.: Clopidogrel associated with acute arthritis. *Brit Med J* 2000; 320: 483.

Lichenoide Eruption als Reaktion auf Protonpumpenhemmer

Es wird über einen 81-jährigen Mann berichtet, der wegen einer Ösophagitis neun Monate lang Omeprazol einnahm. Es kam dann zu einer lichenoiden Eruption, die einen Monat nach Absetzen ver-

schwand. In der Folge erhielt er Lansoprazol, und drei Wochen später trat die Hautveränderung erneut auf und wiederholte sich auch nach Pantoprazol-Gabe.

Literatur

- Bong JL et al.: Lichenoid drug eruption with proton pump inhibitors. *Brit Med J* 2000; 320: 283.

Nierenfunktionsverschlechterung durch topisch angewendetes Ketoprofen

Französische Autoren berichten über eine 62-jährige Patientin mit polyzystischer Nierenerkrankung und einem Plasmakreatinin um 3,5 mg/dl, die an einer Monarthritis eines Fußgelenks erkrankte. Dies wurde mit lokal appliziertem Ketoprofen zweimal täglich für fünf Tage behandelt. Daraufhin verdoppelte sich der Plasmakreatininwert, und nachdem die Behandlung mit Ketoprofen ge-

stoppt wurde, fiel das Plasmakreatinin wieder auf den Ausgangswert.

Die Autoren wiesen Ketoprofen im Plasma nach (4,17 mg/l sechs Tage nach Absetzen des Ketoprofens; normaler Plasmaspiegel für orales Ketoprofen: 5–10 mg/l). Man muss also von einer ganz erheblichen Resorption ausgehen. Die örtliche Behandlung mit nichtstero-

idalen Antirheumatika sollte also bei Nierenkranken mit der gleichen Vorsicht angewendet werden wie die orale Medikation.

Literatur

Krummel T et al.: Acute renal failure induced by topical ketoprofen. Brit Med J 2000; 320: 93.

Venlafaxin-assoziierte Hepatitis

Cardona et al. berichten über einen 78-jährigen Patienten, bei dem es unter Venlafaxin (Trevilor®) nicht nur zu einer Leberenzymerrhöhung (in der Fachinformation angegeben), sondern auch zu einer erheblichen Erhöhung des Biliru-

bins kam. Die Veränderungen bildeten sich nach Absetzen innerhalb von fünf Wochen zurück. Bei der Gabe dieses Anxiolytikums sollte also die Leberfunktion streng überwacht werden.

Literatur

Cardona X, Avila A, Castellanos P: Venlafaxine-associated hepatitis. Ann Intern Med 2000; 132: 417.

Hö

Die preisgünstige Verordnung

Kombination Captopril/Hydrochlorothiazid je 25 mg, Tabletten, 100 Stück, FB: 155,22 DM

Festbetrag	Präparat	Packungspreis
	Capto 25/25 mg AbZ comp.	35,45
	Capto comp 25/25-1A Pharma	35,45
	Capto corax comp. 25/25	35,45
	Jutacor comp. 25/25	35,55
	Captopril/HCT AL 25/25	35,70
	Captopril-HCT acis 25 mg/25 mg	36,95
	Capto Lich comp 25 mg/25 mg	38,95
	Captobeta 25 comp.	38,95
	Captogamma HCT 25/25	39,45
	Captopril comp. Basics 25/25 mg	39,80
	Captopril Verla plus 25/25	39,80
	Adocomp 25/25	39,85
	Capto comp. v. ct 25/25	39,85
	Cardiagen 25 HCT	39,90
	ACE-Hemmer-ratiopharm comp. 25/25	39,95
	Capto-ISIS plus 25	39,95
	Captohexal comp. 25/25	39,95
	Captopril 25 comp. Heumann	39,95
	Captopril-HCT Stada 25/25	39,95
	Acenorm HCT 25/25	40,30
	Capto-BASF comp. 25	40,90
	Capozide 25 Beragena	139,23
	Capozide 25 Kohl	139,35
	Capozide 25 MTK	139,35
	Capozide 25 Emra Med	139,65
	Capozide 25 Eurim Pharm	139,69
	Capozide 25 Westen Pharma	139,69
FB	Capozide 25 Bristol Myers Squibb	155,22
FB	Tensobon comp mite	155,22

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15. 12. 2000); alle Preisangaben in DM.

Nach Angaben des Arzneiverordnungs-Reports 2000 zeigen ACE-Hemmer eine weitere Steigerung der Verordnungen. Dabei fällt auf, dass die Captopril-Präparate 1999 nach einer Stagnation im Vor-

jahr in der Verordnungshäufigkeit wieder deutlich zugenommen haben.

ACE-Hemmer-Kombinationen stiegen 1999 stärker als die Monopräparate,

wobei Captopril-Kombinationen einen höheren Zuwachs verzeichnen konnten als die Kombinationen der langwirkenden ACE-Hemmer.

Captopril Tabletten, 25 mg, 100 Stück, FB: 93,36 DM

Festbetrag	Präparat	Packungspreis
	Capto 25 1A Pharma	18,24
	Capto 25 mg AbZ	18,24
	Capto corax 25	18,24
	Captopril 25 PB	18,24
	Jucapt 25	18,30
	Captopril AL 25	18,40
	Cardiagen 25	18,85
	Captopril acis 25 mg	19,91
	Captopril Atid 25	19,91
	Adocor 25	19,98
	Capto Lich 25 mg	19,98
	Capto-dura M 25	19,98
	Captobeta 25	19,98
	Capto-Sanorania 25 mg	21,15
	Capto 25 v.ct	23,10
	Captopril Basics 25 mg	23,10
	Capto Eu Rho 25	23,95
	Coronorm 25	23,95
	Captogamma 25	24,08
	ACE-Hemmer-ratiopharm 25	24,15
	Captohexal 25	24,15
	Captopril GRY 25	24,16
	Captopril 25 Heumann	24,46
	Captomerck 25 mg	24,51
	Captoflux 25 mg	24,93
	Captopril Pfleger 25	25,01
	Sansanal 25	25,72
	Captopril Stada 25	26,95
	Tensostad 25	26,95
	Captopril Verla 25	27,99
	Tensiomin 25	33,44
	Capto-Puren 25	39,90
	Sigacap 25	39,90
	Captodoc 25 mg	39,93
	Capto-KSK 25 mg	39,95
	Mundil 25	41,66
	Capto BASF 25 mg	45,52
	Phamopril 25	50,00
	Captopress 25	55,48
	Captopril 25 Apogepha	59,01
	Captowieb 25	65,63
	Acenorm 25	67,43
	Capto-ISIS 25	79,80
	Lopirin 25 Kohl Pharma	83,98
	Lopirin 25 MTK Pharma	83,98
FB	Captopril AWD 25	93,36
FB	Lopirin 25 Bristol Myers Squibb	93,36
FB	Tensobon 25	93,36

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15.12.2000); alle Preisangaben in DM.

Johanniskraut-Extrakt im Vergleich mit Imipramin oder Placebo bei Patienten mit mittelgradiger depressiver Störung

Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen

Über die Effizienz von Johanniskraut-Präparaten im Vergleich mit anderen antidepressiv-wirksamen Pharmaka liegen noch wenige Forschungsergebnisse vor. Die hier diskutierte Publikation von Philipp et al trägt dazu bei, die Kenntnisse zu dieser Fragestellung zu erweitern.

Die Autoren führten in Zusammenarbeit mit 18 Allgemeinärzten im Zeitraum Oktober 1996 bis April 1998 eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie durch, die sich über einen 8-wöchigen Behandlungszeitraum erstreckte. 263 Patienten nahmen an der Studie teil, wobei ein Ausgangsscore-Wert von 18 auf der Hamilton-Depressionskala erforderlich war. Der durchschnittliche Ausgangswert aller Patienten lag bei 22,6 (SD 4,1). Die Studienteilnehmer erhielten entweder 3 x täglich 350 mg Johanniskraut-Extrakt (STEI 300, Steiner Arzneimittel, Berlin) oder 100 mg Imipramin (3 Einzelgaben) oder 3 tägliche Gaben eines Placebo. In der 8. Woche war der Hamilton-Score in der Placebogruppe um 12,1, in der Johanniskraut-Gruppe um 15,4 und der Imipramin-Gruppe um 14,2 Punkte verringert. Nach den Ergebnissen in diesem und weiteren psychometrischen Testverfahren war Johanniskraut einer Behandlung mit Placebo überlegen und der Behandlung mit Imipramin etwa äquivalent. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Dosis Imipramin niedrig und die Dosis Johanniskraut-Extrakt hoch lag.

Bemerkenswert ist die Besserung in der Placebogruppe: Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten weder bei Medikation mit Johanniskraut noch mit Imipramin auf. Häufigste unerwünschte Wirkung war Mundtrockenheit in der

Gruppe der mit Imipramin behandelten Patienten. Es ist zu vermuten, dass hierdurch keine echten Doppelblindbedingungen bestanden.

Die Autoren konnten somit bei mittel-schweren Depressionen gleiche Wirksamkeit für relativ niedrig dosiertes Imipramin und alternativ Johanniskraut bei einer Behandlungszeit von 8 Wochen zeigen. Wegen unterschiedlicher Zusammensetzungen der verschiedenen Johanniskraut-Präparationen beziehen sie ihre Ergebnisse zutreffend aber nur auf das von ihnen benutzte Johanniskraut-Medikament mit einer Dosis von 1050 mg Extrakt/Tag. Erhältlich sind auch Präparate mit 40 mg Extrakt/Tag., die beispielsweise in einer Dosierung von 3 x 2 Drag., entsprechend einer Tagesdosis von 240 mg, empfohlen werden. Bei Pflanzenextrakten ist der Gehalt der Inhaltsstoffe, beim Johanniskraut dementsprechend der Gehalt an Hypericin, aufgrund natürlicher Schwankungen inkonstant, wie es früher bei der Anwendung von *Folia digitalis* beachtet werden musste.

Wegen des nebenwirkungsarmen Verordnungsprofils von Johanniskraut erwägen die Autoren, leichte bis mittelgradige depressive Störungen ohne psychotische Symptome primär mit Johanniskraut zu behandeln. Kritisch ist anzumerken, dass die gelegentlich wichtige Nebenwirkung „Lichtsensibilisierung“ nicht genannt wird und dass im untersuchten Patientensegment leichter bis mittelgradiger Störungen auch Psychotherapie in Form der kognitiven Verhaltenstherapie und der interpersonellen Therapie gleichwertige Ergebnisse erzielen kann. Außerdem ist auf die kürzlich berichteten gravierenden Interaktionen von Johanniskraut hinzuweisen. Durch die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-Präparaten können die Plasmakonzentrationen von Phenpro-

coumon, Warfarin, einigen Antikonvulsiva, oralen Kontrazeptiva, Antiinfektiva, Theophyllin und auch von trizyklischen Antidepressiva gesenkt werden (Dt Ärztebl 97; 5, 4.2.2000: B-239 und Dt Ärztebl 97; 12, 24.3.2000: B-683).

Literatur

Philipp M, Kohnen R, Hiller KO: Hypericum extract versus imipramin or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *Brit Med J* 1999; 319: 1534-1538.

*Dr. med. T. Allhoff, Essen,
Prof. Dr. med. M. Gastpar, Essen,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Berlin,
Prof. Dr. med. R. Reppges, Aachen*

FAZIT

Johanniskraut-Extrakt in der hier verwendeten Form ist bei leichter bis mittelgradiger Depression einem Placebo überlegen und Imipramin in einer Dosis von 100 mg/Tag gleichwertig. Wegen der zahlreichen Interaktionen sollte der Extrakt aber nur verwendet werden, wenn eine Begleitmedikation verträglich und in klinisch ausreichender Wirkung verabreichbar oder nicht erforderlich ist. Es muss gewährleistet sein, dass das verwendete Präparat dem hier geprüften in seinem Hypericingehalt gleichwertig ist, wobei kritisch anzumerken ist, dass höchstwahrscheinlich Hypericin gar nicht das therapeutische Prinzip von Johanniskraut darstellt. Unklar bleibt, womit die Behandlung weitergeführt werden soll: die Depression soll 4 – 6 Monate über die Symptomremission weiterbehandelt werden. Zur Wirksamkeit einer solchen stabilisierenden Medikation gibt es jedoch für Johanniskraut keine Daten.

Vorbeugung von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen mit niedrig dosierter ASS: die Pulmonary Embolism Prevention (PEP)-Studie

In zwei prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, aber nicht geblindeten Studien wurde der Nutzen einer niedrig dosierten antiaggregatorischen Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) zusätzlich zur Standardmedikation mit Heparin untersucht. Patienten, die aufgrund einer Oberschenkelhalsfraktur operativ versorgt werden mussten oder sich einer elektiven Knie- oder Hüftoperation unterzogen, wurden in die Studie einbezogen.

Endpunkte waren Tod oder das Auftreten von schwerwiegenden klinischen Ereignissen wie Lungenembolie, symptomatische tiefe Beinvenenthrombose, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult. Die antiaggregatorische Therapie mit täglich 160 mg ASS wurde vor der Operation begonnen und über einen Zeitraum von 35 Tagen postoperativ zusätzlich zur Standardmedikation während des stationären Aufenthalts mit unfraktioniertem oder niedrig molekularem Heparin fortgeführt.

An der ersten Studie nahmen 13356 Patienten (6679 Patienten ASS, 6677 Patienten Placebo) mit Oberschenkelhalsfraktur teil. Die Gesamtsterblichkeit unterschied sich zwischen beiden Gruppen innerhalb der ersten 35 Tage postoperativ nicht. 447 Todesfälle traten in der ASS-Gruppe und 461 Todesfälle in der Placebo-Gruppe auf (Hazard ratio 0,97; 95% CI 0,85-1,10). Die Autoren führten weitere Subgruppenanalysen durch. Doch auch Todesfälle allein aufgrund vaskulärer Ereignisse wie pulmonale Embolien, ischämische Herzerkrankungen, zerebraler Insult, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz zeigten insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (235 Todesfälle in der ASS-Gruppe und 252 Todesfälle in der Placebo-Gruppe; Hazard ratio 0,93; 95% CI 0,78-1,11).

Das Auftreten von tödlich verlaufenden Lungenembolien jedoch war zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. In der ASS-Gruppe traten nur 18 tödlich verlaufende Lungenembolien, in der Placebo-Gruppe hingegen 43 Todesfälle auf (Hazard ratio 0,42 (95% CI 0,24-0,73)). Ein protektiver Effekt von ASS zeigte sich auch bei den nichttödlich verlaufenden Lungenembolien und/oder symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen. Nur bei 87 Patienten traten diese Ereignisse unter einer Therapie mit ASS auf, während 122 Patienten in der Placebo-Gruppe betroffen waren (Hazard ratio 0,71; 95% CI 0,54-0,94).

Tödliche Blutungskomplikationen waren in beiden Gruppen selten und nicht unterschiedlich (15 Patienten entsprechend 0,2% in der ASS-Gruppe gegenüber 13 Patienten entsprechend 0,2% in der Placebo-Gruppe). Gastrointestinale Blutungen traten dagegen in der ASS-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (182 Patienten in der ASS-Gruppe gegenüber 122 Patienten in der Placebo-Gruppe).

Insgesamt verhinderte ASS bei vier von 1000 Patienten das Auftreten von tödlichen pulmonalen Embolien. Demgegenüber stand ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko von 6 Ereignissen pro 1000 Patienten, das allerdings durch Bluttransfusionen kompensiert werden konnte.

Die zweite Studie untersuchte insgesamt 2648 Patienten in 22 Krankenhäusern Neuseelands (1332 Patienten ASS, 1316 Patienten Placebo), die sich einer elektiven Hüftoperation, und 1440 Patienten (715 Patienten ASS, 715 Patienten Placebo), die sich einer elektiven Knieoperation unterzogen. Die Patienten erhielten die Therapie präoperativ und dann postoperativ bis zum 35. Tag zusätzlich zur Standardmedikation mit

unfraktioniertem und niedrig molekularem Heparin.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 35 Tagen zeigte sich weder bei den tödlichen (17 Todesfälle in der ASS-Gruppe gegenüber 22 Todesfällen in der Placebo-Gruppe) noch bei den nichttödlichen vaskulären Ereignissen ein statistisch signifikanter Vorteil der ASS-Therapie gegenüber der Placebo-Therapie (55 Ereignisse in der ASS-Gruppe gegenüber 61 Ereignissen in der Placebo-Gruppe). Transfusionsbedürftige Blutungsereignisse unterschieden sich zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant (64 Patienten in der ASS-Gruppe gegenüber 75 Patienten in der Placebo-Gruppe).

Beide Studien zusammengenommen ergeben für alle 17444 randomisierten Patienten eine Risikoreduktion bezüglich pulmonaler Embolie oder tiefer Beinvenenthrombose von 34%. Daher empfehlen die Autoren, eine antiaggregatorische Therapie mit ASS routinemäßig durchzuführen. Die Autoren sehen die Ergebnisse ihrer Studie als Bestätigung einer zuvor durchgeführten Metaanalyse an.

Eine protektive Wirkung von ASS zur Vermeidung eines Myokardinfarkts, eines zerebralen Insults und anderer vaskulärer Todesursachen konnte die vorliegende Studie nicht bestätigen. Die Autoren weisen darauf hin, dass die statistische Aussagekraft der Studie bezüglich dieser Endpunkte nicht groß genug ist und eine größere Anzahl von Patienten notwendig wäre. Ebenfalls geben die Autoren zu bedenken, dass die Möglichkeiten einer adäquaten Diagnose in dem vorliegenden älteren Patientenkollektiv, das sich häufig auch mit atypischen Symptomen präsentiert, als eingeschränkt zu beurteilen sind.

Die Aussagekraft der Studie wäre allerdings noch stärker, wenn diese Untersuchungen vom Studiendesign her „blind“ durchgeführt worden wären. Zukünftige Studien sollten auch die Frage klären, ob eine Reduktion der ASS-Dosis von 160 mg auf 100 mg täglich, wie in der Myokardinfarktprophylaxe üblich, wirksam ist. Das Blutungsrisiko könnte dann vielleicht noch weiter reduziert werden.

Literatur

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP). *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.

*Dr. med. Stephanie Läer
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Abteilung für Pharmakologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Es wird eine routinemäßige Applikation von 160 mg ASS pro Tag bei einer Vielzahl chirurgischer oder medizinischer Eingriffe, die mit einem erhöhten venös-thromboembolischen Risiko behaftet sind, empfohlen. Dies bedeutet, dass die ASS-Therapie bereits vor der Operation begonnen wird. Das Blutungsrisiko war in dieser Studie erstaunlich gering. Das hier propagierte Vorgehen widerspricht der allgemeinen Praxis in Deutschland, wo ASS 48 Stunden vor Wahleingriffen abgesetzt wird. Über die Frage, ob bei Notfalleingriffen, die notgedrungen oft unter ASS erfolgen, auffällig häufiger Blutungen gesehen werden, herrscht keine einheitliche Meinung.

Bisphosphonate beim Myelom

Das multiple Myelom ist charakterisiert durch osteolytische Skelettdestruktionen, die zu erheblichen Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression führen können. Diese klinischen Manifestationen sind nicht nur durch direkte Myelommanifestationen im Sinne von fokalen Knochendstruktionen, sondern auch durch eine allgemein angestiegene osteoporotische Aktivität bedingt. Auch nach erfolgreicher Chemotherapie bleibt das Risiko einer Osteopenie und pathologischer Frakturen bestehen. Durch die Einführung der Bisphosphonate wurde diese Situation erheblich verbessert.

In einer finnischen Studie mit 336 Myelompatienten, die Melphalan und Prednison erhielten, konnte durch Clodronat 2,4 g/Tag (Bonefos®, Ostac®) das Fortschreiten von Läsionen von 24 auf 12% signifikant reduziert werden. Das Auftreten einer Hyperkalzämie wurde jedoch nicht beeinflusst.

In einer Studie des Medical Research Council mit 536 Myelompatienten verminderte Clodronat placebokontrolliert signifikant die Zahl von Wirbelkörperfrakturen, die Abnahme der Körpergröße und führte zur Halbierung der schweren Hyperkalzämien. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Skelettmanifestationen hatten, entwickelten im weiteren Verlauf um 40% seltener Frakturen und eine Abnahme der Körpergröße.

Mit Pamidronat (Aredia®, nur i.v. verfügbar), einem Bisphosphonat der zweiten Generation, wurde in einer prospektiven Studie mit 392 Patienten eines multiplen Myeloms der osteoprotektive Effekt ebenfalls bestätigt.

Zur Zeit laufen Studien mit den Bisphosphonaten der dritten Generation, Zoledronat und Ibandronat. Eine abschließende Beurteilung ist noch nicht möglich. Zusätzlich gibt es Hinweise dafür,

dass die Bisphosphonate beim Myelom nicht nur den Skelettstoffwechsel beeinflussen, sondern über eine Induktion der Apoptose auch einen direkten Antitumoreffekt auslösen.

Nach unserem gegenwärtigen Wissensstand können wir die intravenöse Gabe von Bisphosphonaten für die Behandlung des multiplen Myeloms bei Patienten mit ein oder mehreren Osteolysen und/oder beim Vorliegen einer schweren Osteoporose empfehlen. Der beste Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist noch nicht klar. Es scheint jedoch sinnvoll zu sein, die Behandlung gleichzeitig mit der Chemotherapie zu beginnen und unbegrenzt fortzusetzen. Selbst beim Nachweis neuer Frakturen und anderer Konsequenzen der Skelettdestruktion sollte die Behandlung nicht beendet werden. Die orale Applikation ist weniger wirksam, da die Substanzen eine schlechte Resorption aufweisen. In der Zukunft wird man die Bisphosphonate der dritten Generation wegen der Möglichkeit eines rascheren Einlaufens der Infusion und der damit verminderten Infusionsdauer bevorzugen.

Literatur

Kyle RA: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Ann Int Med* 2000; 132: 734–736.

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

Virostatikum Oseltamivir bei „Grippe“ in bescheidenem Umfang erfolgreich

In einer großen Multicenterstudie wurde die Wirksamkeit von Oseltamivir, einem Virostatikum (Neuraminidase-Inhibitor, in Deutschland noch nicht zugelassen) untersucht. In die Studie wurden Patienten einbezogen, die innerhalb der letzten 36 Stunden an einer grippeähnlichen Erkrankung mit mindestens 38°C Fieber erkrankt waren. 238 Patienten erhielten Placebo, 243 je 75 mg Oseltamivir und 244 Patienten 150 mg Oseltamivir, jeweils zweimal täglich für insgesamt 5 Tage. Die Erkrankung endete (dosisabhängig) früher unter Verum als unter Placebo: die mittlere Krankheitsdauer betrug bei Placebo 117 h, bei 75 mg Oseltamivir 87 h und bei 150 mg Oseltamivir 82 h.

Ob diese Verkürzung der Krankheitsdauer die sicher nicht billige und nicht immer optimal vertragene Therapie rechtfertigt, bleibt zunächst offen. Bemerkenswert ist aber, dass sich bei dieser mehr lästigen als gefährlichen Erkrankung, die aber für nahezu die Hälfte aller Krankheitsstage in den Industrieländern

verantwortlich ist, überhaupt einmal ein therapeutischer Ansatzpunkt abzeichnet. Wir werden die Entwicklung gespannt verfolgen. Über Zanamivir bei Grippe hatten wir bereits in AVP 1/2000 berichtet und waren zum Schluss gekommen, dass die Erkrankung lediglich um einen Tag verkürzt wird und eine Grippeimpfung effektiver und billiger ist.

In der vorliegenden Oseltamivir-Arbeit findet sich folgender, besonders interessanter Aspekt. Alle Patienten wurden bezüglich Influenza A und B kulturell und serologisch untersucht. Es zeigte sich, dass 66% der Patienten mit „grippeähnlicher Erkrankung“ (klinische Diagnose) eine echte Influenza A, selten Influenza B hatten. Dies erklärt wohl die bereits belegte Tatsache, dass Grippegeimpfte den Winter mit weniger „Erkältungskrankheiten“ überstehen als Nichtgeimpfte. Offenbar verbirgt sich unter dem, was wir so pauschal als „Erkältung“ oder „grippeähnliche Erkrankung“ subsumieren, doch häufig eine

echte Influenza A. Die Beobachtung sollte Anlass für den Hausarzt sein, stärker als bisher auf die Grippeimpfung zu drängen. Jedenfalls wird sie billiger sein als die Behandlung mit dem von Hoffmann-La Roche hergestellten, bei uns noch nicht zugelassenen und sicherlich sehr teuren Virostatikum.

Literatur

Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al.: Efficacy and safety of Oseltamivir in treatment of acute influenza. *Lancet* 2000; 355: 1845–1850.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt

FAZIT

Es sollte mehr gegen Grippe geimpft werden. Die weitere Entwicklung könnte uns einmal eine wirksame Behandlung der wegen ihrer volkswirtschaftlichen Auswirkungen doch nicht unbedeutenden Krankheit bescheren.

Leptin – eine neue Therapiemöglichkeit bei Adipositas?

Wie bereits in AVP 2/2000 berichtet, scheint das Hormon Leptin Übergewicht und Essverhalten zu beeinflussen. Patienten mit genetisch bedingtem Leptinmangel sind stark übergewichtig; bei Tieren führt die zusätzliche Gabe von Leptin zur Gewichtsabnahme. Kann rekombinant hergestelltes, exogen zugeführtes Leptin zur Gewichtsabnahme beim Menschen führen? Dieser Frage gingen Autoren aus New York nach (1).

Zwei Gruppen von Patienten wurden placebokontrolliert untersucht: Schlanke (body mass index: 20–27,5 kg/m²; (n=54)) und Übergewichtige (body mass index: 27,6–36,0 kg/m²; (n=73)). Über vier Wochen wurden beiden Gruppen Placebo oder Leptin in verschiedenen Dosierungen einmal täglich subkutan verabreicht. Die Übergewichtigen erhielten Placebo oder Leptin noch einmal für weitere 20 Wochen. Die Normge-

wichtigen bekamen eine normokalorische Diät, die übergewichtigen Probanden 500 kcal/die. Primärer Endpunkt der Studie war das Körpergewicht. Untersucht wurde densitometrisch auch die Körperzusammensetzung (Fettanteil).

Ergebnisse: Sowohl bei den Norm- als auch bei den Übergewichtigen nahm dosisabhängig und eindeutig unterschiedlich zu Placebo das Körpergewicht

ab. Diese Gewichtsabnahme beruhte zu 95 % auf einer Reduktion der Fettmasse. Ähnlich wie bei Übergewichtigen in der täglichen Praxis des Hausarztes war die Einhaltung der Diät insbesondere in der länger behandelten Gruppe (20 Wochen) problematisch.

UAW: geringe Reaktionen am Injektionsort, die jedoch nicht zu wesentlichen Abbruchraten führten. Bei 40–70 % der behandelten Patienten kam es zu einer Antikörperbildung gegen Leptin. Diese beeinträchtigte jedoch nicht die Wirkung des Leptins oder führte gar zu allergischen Reaktionen.

Literatur

1. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al.: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA 1999; 282: 1568–1575.

*Dr. med. Michael Zieschang
Carsonweg 25,
64289 Darmstadt*

FAZIT

Die Studie war nicht darauf angelegt zu untersuchen, ob tägliche Leptin-Injektionen zur Therapie der Adipositas geeignet sind. Sie führt aber weiter im Verständnis der Entstehung von Adipositas. Als möglicher Mechanismus wird ein relativer Leptin-Mangel bei „Dicken“ diskutiert. Durch Erhöhung der zentralnervösen Leptin-Spiegel kann dieser Mangel überwunden werden; die Patienten nehmen ab. Aus diesen Erkenntnissen könnte sich die „Spritze gegen Fettsucht“ entwickeln – billig wird das rekombinante Hormon aber nicht sein.

Antikoagulationstherapie zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die Indikation zur Antikoagulation ist bei einigen kardialen Embolie-Quellen anerkannt, speziell bei großen Herzwandaneurysmen, dilatativer Kardiomyopathie, mechanischen Herzklappenprothesen und nachgewiesenen intrakardialen Thromben. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation sinnvoll, wie Hart et al. in ihrer Metaanalyse (16 Studien, 9874 Patienten, Beobachtungszeit im Mittel 1,7 Jahre) zeigen.

Der Therapieerfolg auf die Primärprävention sowie Sekundärprävention von Schlaganfällen wurde berücksichtigt. In den 3 Gruppen wurden jeweils verglichen:

- Warfarin* (in einem INR-Bereich 2,2–3,1) versus Placebo
- ASS (25 mg–1200 mg/d) versus Placebo
- Warfarin versus ASS.

Schwere Blutungsereignisse wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen, insbesondere auch eine Studie, die aufgrund älterer Patienten und „schärferer Antikoagulation“ ein dreifach höheres

Risiko für intrazerebrale Blutungen im Vergleich zu den anderen Studien der Metaanalyse belegte.

Die Publikation von Hart et al. zeigt, dass Patienten mit absoluter Arrhythmie und hohem Risiko (Zustand nach apoplektischem Insult oder TIA) am meisten von einer oralen Antikoagulation mit Warfarin profitieren. Im Vergleich zu ASS können bei 2 schweren Blutungsereignissen 48 Schlaganfälle pro Jahr pro 1000 Patienten verhindert werden.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko und absoluter Arrhythmie weist die orale Antikoagulation im Vergleich zu ASS keinen Vorteil auf.

Aus klinischer Sicht sind weitere Studien erforderlich, die insbesondere detaillierter auf die Risikostratifizierung der Patienten eingehen.

*in Deutschland selten angewendet, vergleichbar Phenprocoumon (z. B. Marcumar®)

Literatur

Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492–501.

*Prof. Dr. med. Ulrich T. Seyfert
Universität des Saarlandes
Abt. für Klinische Hämostaseologie,
Haus 75
66412 Homburg/Saar*

FAZIT

Nach heutigem (begrenztem) Kenntnisstand bei niedrigem Risiko: ASS; bei hohem Risiko (vorausgegangener Insult oder TIA): orale Antikoagulation mit Phenprocoumon/Warfarin (INR 2,2–3,1).

Troponin-Konzentrationen zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter Tirofiban-Therapie

Heeschen et al. berichten über 2000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine Therapie mit Tirofiban (Aggrastat®, Glucoproteinblocker/Thrombozytenaggregationshemmer, zur i.v.-Applikation) und Heparin durchgeführt wurde und zusätzlich eine Diagnostik mit Troponin I und Troponin T erfolgte. Die Konzentrationen von Troponin wurden zur Abschätzung des zukünftigen Risikos benutzt, wobei als Endpunkte Mortalität, Myokardinfarkt oder rezidivierende Ischämie festgelegt wurden. Die sekundären Endpunkte waren ebenfalls Mortalität, Myokardinfarkt oder erneute Ischämie nach 7 oder 30 Tagen.

28% der Patienten hatten erhöhte Troponin I-Konzentrationen und 29% erhöhte Konzentrationen von Troponin T. Die Komplikationen nach 30 Tagen (Tod, Infarkt) waren mit 13% für die Troponin-positiven Patienten im Vergleich zu den Troponin-negativen deutlich erhöht. Tirofiban senkte das Risiko des Todes deutlich um 25%, ebenso die Infarktrate. Eine Beeinflussung bei Troponin

I-negativen Patienten durch Therapie konnte nicht beobachtet werden. Die Troponin I- und -T-Bestimmung identifizierte somit sehr zuverlässig Hochrisikopatienten bei einem akutem Koronarsyndrom, die eindeutig davon profitierten. Die Daten wurden aus der bereits publizierten PRISM-Studie entnommen.

Literatur

Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al.: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354; 1757–1762.

*Dr. med. T. Steinberg,
Prof. Dr. med. H. Löllgen
Klinikum Remscheid
Med. Klinik, Kardiologie, Pneumologie
Burger Straße 211, 42859 Remscheid*

FAZIT

Es mehren sich überzeugende Daten, wonach die Glucoproteinblocker (GP2B/3A-Rezeptoren-Antagonisten) zu einer deutlichen Senkung der Komplikationsrate bei akutem Koronarsyndrom führen. Die vorliegende Studie ist insofern von größerer Bedeutung, als mit der Bestimmung von Troponin I oder T möglicherweise eine klare Indikation zur sehr teuren Behandlung mit Glucoproteinblockern abgeleitet werden kann. Patienten mit Troponin-positiven Ergebnissen profitieren offensichtlich von einer solchen Therapie, Patienten mit negativen Werten nicht. Nach dieser und früheren Untersuchungen muss wohl bei akutem Koronarsyndrom der Einsatz von Glucoproteinblockern nicht nur positiv bewertet, sondern bald schon als Standardtherapie angesehen werden. Die Therapiekosten sind hoch.

Helicobacter pylori und Nicht-Ulkus-Dyspepsie

Im Rahmen einer Metaanalyse (1) wurde geprüft, ob eine Beziehung zwischen *Helicobacter pylori* (Hp) und dem Auftreten der Nicht-Ulkus-Dyspepsie (sog. Funktionelle Dyspepsie) besteht. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Eradikation von Hp bei Patienten mit Nicht-Ulkus-Dyspepsie zu einer Besserung der Symptome führt.

Es zeigte sich eine geringe, jedoch statistisch relevante Assoziation zwischen einer Infektion mit Hp und dem Auftreten einer Nicht-Ulkus-Dyspepsie. Mehrere Untersuchungen fanden dagegen keine derartige Korrelation (2). Zur Be-

antwortung der Frage, ob eine Eradikationstherapie zum Verschwinden oder zur Besserung der Symptome der Nicht-Ulkus-Dyspepsie führt, konnten nur fünf randomisierte Studien ausgewertet werden. In drei Untersuchungen wurde nur eine Einzelsubstanz zur Therapie eingesetzt, und zwei Studien behandelten mit einer Dreifachkombination. Die Analyse zeigte, dass eine Eradikation mit einer Besserung der Dyspepsiesymptome verbunden war, jedoch stützte sich diese Aussage im Wesentlichen auf die Ergebnisse der (bei der Ulkusbehandlung unüblichen) Behandlung mit Einzelsubstanzen, wohingegen der Nachweis

für eine Effektivität mit den heute gängigen Dreifachkombinationen nicht geführt werden konnte.

Etwa ein Drittel der Erwachsenen in den westlichen Ländern zeigt eine Infektion mit Hp, und die überwiegende Mehrzahl dieser Menschen hat keine oder nur geringgradige Symptome. Andererseits wird die Häufigkeit von dyspeptischen Beschwerden mit etwa 25% angegeben. Die hohe Prävalenz der Infektion mit Hp und die hohe Prävalenz der Nicht-Ulkus-Dyspepsie machen es eher unwahrscheinlich, dass die Hp-assoziierte Gas-

tritis ursächlich für die Symptome der Dyspepsie ist. Eine Infektion mit Hp kann akut durchaus Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Beschwerden verursachen. Bis heute fehlen aber gesicherte Daten darüber, ob eine Infektion mit Hp über einen längeren Zeitraum Symptome einer Nicht-Ulkus-Dyspepsie auslösen kann. Darüber hinaus haben placebokontrollierte Studien mit einer Dreifachtherapie keine signifikante Besserung der Symptome der Nicht-Ulkus-Dyspepsie nach Eradikation gezeigt.

Literatur

1. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F: Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *Brit Med J* 1999; 319: 1040–1044.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. AVP 2000, Sonderheft, S. 15 (Lit.st. 8, 9, 13, 16, 23).

*Prof. Dr. med. K. H. Holtermüller
Medizinische Klinik I
Markus-Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 2,
60431 Frankfurt/M.*

FAZIT

Die Untersuchungen von Jaakkimainen et al. weisen auf eine zwar statistisch signifikante, jedoch geringe Assoziation zwischen einer Infektion mit Helicobacter pylori und einer Nicht-Ulkus-Dyspepsie hin. Ein ausreichender Beleg für eine Besserung oder ein Verschwinden der Symptome nach einer Eradikationstherapie konnte in den analysierten Studien nicht geführt werden. Nach Auffassung des Referenten ist es somit beim derzeitigen Erkenntnisstand mit Blick auf Untersuchungen anderer Autoren und die Therapiekosten sowie mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht gerechtfertigt, probatorisch eine Eradikationstherapie bei der Nicht-Ulkus-Dyspepsie durchzuführen. Siehe hierzu auch die aktuellen Therapieempfehlungen der AkdÄ zur funktionellen Dyspepsie.

Anmerkung der Redaktion

Von einigen Lesern des Artikels „Helicobacter pylori-Infektionen – Wann und wie behandeln“ in AVP 3/2000 wurden wir darauf hingewiesen, dass die dort wiedergegebene Meinung, bei funktioneller Dyspepsie und Helicobacter pylori-Nachweis sei die Eradikation „ratsam“, nicht consensus omnium ist.

Daran zweifeln wir nicht, weisen aber darauf hin, dass wir lediglich das Ergebnis einer Konsensus-Konferenz wiedergaben. In den im vergangenen Jahr erschienenen Therapieempfehlungen der AkdÄ zur funktionellen Dyspepsie und zum Reizdarmsyndrom wird diese Empfehlung nicht gegeben.

Vermehrte Verordnung von Opiaten führt nicht zu erhöhtem Drogenmissbrauch

In den USA nimmt – wie bei uns – die Verordnung von Opiaten erfreulich zu. Amerikanische Autoren machten sich darüber Gedanken, ob dies zu einem erhöhten Drogenabusus führt. Ihnen stand dazu ein Informationssystem zur Verfügung, an das ungefähr 500 amerikanische Akutkrankenhäuser angeschlossen sind. Diese melden routinemäßig Patienten, bei denen Drogenabusus zur stationären Aufnahme führte. Während in der Zeit von 1990 bis 1996 die Verordnung von Morphin um 59%, die von Oxycodon um 23% und die von Hydromorphon um 19% und die von Fentanyl um 1168% zunahm, blieb die Zahl der in diesem System gemeldeten

Fälle von Missbrauch gleich. Die verbreitete Meinung, dass großzügiges Verordnen von Opiaten den Drogenabusus fördert, kann an Hand dieser Daten also nicht gestützt werden.

Dieses Ergebnis kann auch nicht verwundern, da diejenigen Patienten, die einer solchen Schmerzbehandlung bedürfen, meist ältere und krebserkrankte Patienten sind, die sicher mit ihren Mitteln nicht „dealen“.

Literatur

Joranson DE et al.: Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000; 283: 1710–1714.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

FAZIT

Die ängstliche Zurückhaltung in der Verordnung von Opiaten, die bei uns vielfach noch festzustellen ist, ist nicht gerechtfertigt und führt zu unvermeidbarem Leid bei betroffenen Patienten.

Keine eindeutige Indikation für inhalative Corticoide bei chronisch-obstruktiver Bronchitis – die Ergebnisse der ISOLDE*-Studie

In einer Doppelblindstudie wurde die Wirkung eines inhalierbaren Glukokortikoids (2 x 500 µg Fluticason – z. B. Atemur®, Flutide® – täglich über 3 Jahre) auf die Abnahme des Atemstoßes (FEV1) als Hauptzielparameter untersucht. Weitere Kriterien waren die Häufigkeit von Exazerbationen und die Lebensqualität. In die Studie einbezogen wurden Raucher oder Ex-Raucher im Alter von 40–75 Jahren (mittleres Lebensalter: 64 Jahre) mit ausgeprägter und nur wenig reversibler Atemwegsobstruktion (FEV1 nach Bronchodilatation im Mittel 1,4 l). 751 Patienten wurden randomisiert, 387 haben die Studie abgeschlossen (212 in der Verum-Gruppe, 175 in der Placebo-Gruppe).

Nachfolgend die wichtigsten Ergebnisse:

1. FEV1-Abfall pro Jahr: In der Fluticason-Gruppe 50 ml, in der Placebo-Gruppe 59 ml. Die Unterschiede resultieren überwiegend aus einer Differenz in den ersten 3–6 Behandlungsmonaten (kein FEV1-Verlust in der Verum-Gruppe). Später verlaufen die Kurven parallel.
2. Mittlere Exazerbationshäufigkeit pro Patient und Jahr in der Fluticason-Gruppe 0,99, in der Placebo-Gruppe 1,32. Ein Rückgang der Exazerbationsrate wurde besonders bei den Patienten mit der schlechtesten Lungenfunktion beobachtet.
3. Verschlechterung des Gesundheitszustandes in der Fluticason-Gruppe um 2,1 Einheiten pro Jahr, in der Placebo-Gruppe um 3,2 Einheiten pro Jahr (gemessen mit dem Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ).

Kommentar

Die ISOLDE-Studie ist eine von vier Langzeitstudien, die in den letzten Jahren bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD) durchgeführt wurden: Euroscope und Copenha-

gen City Lung Study jeweils über 3 Jahre, Paggiaro et al. über 6 Monate.

Der wichtigste Zielparameter war jeweils die Verschlechterung der Lungenfunktion, bezogen auf die Abnahme des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1).

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1. Inhalierbare Glukokortikoide haben nach einem leichten initialen Effekt keinen Einfluss auf den jährlichen FEV1-Abfall.
2. Bei Patienten mit schwerer Obstruktion wird die Häufigkeit infektiöser Exazerbationen etwas vermindert.
3. Die Abnahme der Lebensqualität über 3 Jahre (nur gemessen in der ISOLDE-Studie) ist in der Behandlungsgruppe etwas geringer.
4. Der jährliche FEV1-Abfall wird nur durch Aufgabe des Zigarettenrauchens günstig beeinflusst.

Literatur

Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al.: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in

patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000; 320: 1297–1303.

*Das Akronym ISOLDE steht für „Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe“.

*Prof. Dr. med. Ralf Wettengel
Karl-Hansen-Klinik
Fachkrankenhaus für Pneumologie
Antoniusstraße 19,
33175 Bad Lippspringe*

FAZIT

Für inhalierbare Glukokortikoide besteht bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis keine eindeutige Indikation.

Eine klare Indikation ist nur bei Asthma gegeben. Da in der Praxis zwischen Asthma und COPD nicht genügend differenziert wird, werden viele COPD-Patienten (ca. 70%) unnötigerweise mit inhalierbaren Glukokortikoiden behandelt. Ein Umdenken ist erforderlich.

Ondansetron bei Bulimia nervosa

Die bisherige Behandlung der Bulimie mit Psychotherapie und Medikamenten ist nicht immer erfolgreich. Es wird daher nach neuen Behandlungsformen gesucht.

Ondansetron (Zofran®) ist ein Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonist und wird vorwiegend eingesetzt, um vagal bedingtes Erbrechen bei einer Krebs-Chemotherapie zu verhindern. In einer Arbeit von Faris et al. wurden 26 Patientinnen mit Bulimie in einer randomisierten

Doppelblindstudie mit Ondansetron und Placebo behandelt. Unter Ondansetron kam es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit von Essanfällen und Erbrechen. Außerdem verringerte sich die Zeit, die die Patientinnen mit bulimischem Verhalten verbrachten. Die Anzahl der „normalen Mahlzeiten“ ohne nachfolgendes Erbrechen erhöhte sich ebenfalls signifikant.

Wegen des „gutartigen“ Nebenwirkungsprofils von Ondansetron (z. B. Obs-

tipation) scheint der Einsatz des Medikaments eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Die Autoren führen die Wirkung des Medikaments auf eine verminderte afferente vagale Aktivität zurück, da das Beenden einer Mahlzeit und das Aufkommen eines Sättigungsgefühls vorwiegend vagal gesteuert werden. Da Ondansetron und andere HT₃-Antagonisten die afferente vagale Aktivität vermindern, scheint die Besserung auf einer Korrektur der abnormalen vagalen Neurotransmission zu beruhen. Zwar könnte die Ondansetron-Wirkung auch zentral bedingt sein, da zentral serotonerg wirkende Medikamente, wie z. B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, auch bei einer Bulimie zu einer Besserung führen können. Ondansetron durchdringt die Bluthirnschranke jedoch nur minimal, sodass eine periphere Wirkung wahrscheinlicher ist.

Literatur

Faris PL, Kim SW, Meller WH et al.: Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2000, 355: 792–797.

*Priv. Doz. Dr. med. Borwin Bandelow
Psychiatrische Klinik der
Universität Göttingen
von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen*

FAZIT

Im Hinblick auf die insgesamt geringen Therapiemöglichkeiten erscheint bei schwersten Fällen von Bulimie ein Versuch mit Ondansetron (Zofran®) gerechtfertigt – wobei die extrem hohen Tagestherapiekosten (nicht ganz DM 60 bei 2 x 4 mg täglich) nicht unberücksichtigt bleiben können.

Der Einfluss von Alendronat auf die Knochensubstanz in der frühen Menopause

Das Bisphosphonat Alendronat (Fosamax®) wurde in einer 4-Jahresstudie hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit einer Langzeit-Estrogen-Gestagen-Anwendung zur Verhinderung der postmenopausalen Osteoporose untersucht. Da es sich bei dem Präparat nicht um ein Hormon handelt, wurden die Fragenkomplexe Mammakarzinom und kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeklammert.

Die Knochendichte konnte eindeutig gesteigert werden. Wirbel- und Hüftfrakturen bei Frauen mit bestehender Osteoporose wurden um 30–50% reduziert. Eine vierjährige Behandlung war bezüglich des postmenopausalen Knochenstoffverlustes günstiger als eine zweijährige. Insgesamt waren relevante Unterschiede im Vergleich zur klassischen Estrogen-Gestagen-Therapie jedoch nicht nachzuweisen, abgesehen davon, dass Kombinationspräparate mit Norethisteron (verglichen mit einer 4 Jahre langen Behandlung mit Bisphosphonat in einer Dosis von 5 mg/die) einen günstigeren Effekt auf die Knochendichte hatten, und zwar in allen Etagen des Skelettsystems. Diese Aussage wird jedoch im Hinblick auf Unterschiede in den verschiedenen Hormonpräparaten und dem Milieu, in dem die Patientinnen leben, relativiert.

Literatur

Ravn P et al.: Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. *Ann Int Med* 1999; 131: 935–942.

Prof. Dr. med. W. Kuhn, Göttingen

FAZIT

Nach der vorliegenden Arbeit sind die hormonelle Therapie und die Therapie mit Bisphosphonaten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf den Knochen vergleichbar. Ersteres wäre dann vorzuziehen, wenn die durch Estrogen-Gestagen-Präparate zu beeinflussenden postmenopausalen Beschwerden im Vordergrund stehen und zugleich eine wirksame Osteoporosetherapie bzw. -prophylaxe vorgenommen werden muss. Der Kostenvergleich zwischen beiden Möglichkeiten spricht eindeutig zugunsten der Hormonbehandlung.

Candida im Darm - medikamentös behandeln?

Die Diskussion über *Candida albicans* im Darm begann, als der Amerikaner C. O. Truss 1976 in der Zeitschrift *Orthomolecular Psychiatry* einen Artikel über das „Candida-Hypersensitivitäts-Syndrom“ veröffentlichte. Er führte von gastrointestinalen Störungen bis zum Chronic-Fatigue-Syndrom alle möglichen Beschwerden auf eine Fehlbesiedlung des Darmes mit *Candida* spp. zurück. Hierbei soll z. B. der Verabreichung von Antibiotika, Corticosteroiden, anderen Medikamenten und Ovulationshemmern sowie bestimmten Ernährungsfaktoren wie der Einnahme von Nahrungszuckern, Alkohol und Umweltfaktoren (wie z. B. Amalgam) eine entscheidende Bedeutung für die Entwicklung einer „intestinalen Dysbiose“ zukommen. Die Überwucherung durch *Candida* spp. führe zu einer Gas-, Alkohol- und Toxinfreisetzung und einer „Barriere-Störung“ der Darmwand sowie einer „Beeinflussung des Immunsystems“. Bereits 1986 nahm die Amerikanische Akademie für Allergologie und Immunologie zur Frage des „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“ Stellung und lehnte dieses Konzept als spekulativ ab. In der Folgezeit wurden mehrere englisch- und deutschsprachige Übersichtsartikel geschrieben, die sich mit der möglichen pathogenetischen Bedeutung intestinaler *Candida*-Besiedlungen befassten, aber nicht alle kontrovers diskutierten Aspekte der *Candida*-Besiedlung im Darm berücksichtigten.

Wir haben daher die Literatur der letzten Jahre gesichtet.

Ist Candida im Darm von pathogenetischer Bedeutung?

1. Eine intestinale *Candida*-Besiedlung kommt bei gesunden Erwachsenen häufig vor und ist erheblichen Schwankungen unterworfen (Prävalenz: 8–66%).

2. Die erhöhte Prävalenz einer intestinalen *Candida*-Besiedlung unter Antibiotikatherapie (Prävalenz bis zu 100%) spiegelt den unter diesen Bedingungen vorhandenen selektiven Wachstumsvorteil von Hefen gegenüber der bakteriellen Darmflora wider und hat per se keine pathogenetische Bedeutung.

Kann man Candida im Darm mit Medikamenten oder Diät eliminieren?

Eine Eradikation von *Candida* spp. aus dem Darm ist mit Nystatin oder einer sog. „Anti-Pilz-Diät“ nicht möglich, wohl aber eine zumindest temporäre Reduktion unter die Nachweisgrenze.

Führt Candida im Darm automatisch zu Infektionen?

1. Bisher gibt es keinen Beweis für die Existenz einer intestinalen *Candida*-Infektion oder einer Translokation von Hefen aus dem Darm bei immunkompetenten Erwachsenen – auch nicht unter Antibiotika-Gabe. Es ist jedoch nicht völlig ausgeschlossen, dass eine *Candida*-assoziierte Diarrhoe auftritt, die aber durch eine Antibiotika bedingte Fehlbesiedlung besser erklärt wäre. Die Frage, ob eine intestinale *Candida*-Besiedlung für die Entstehung und Perpetuation einer *Candida* bedingten Vulvovaginitis verantwortlich sein kann, ist offen.

2. Invasive *Candida*-Infektionen sind bei immunkompetenten Erwachsenen allenfalls ausnahmsweise möglich.

Gibt es ein so genanntes Candida-Hypersensitivitäts-Syndrom?

1. Weder epidemiologische Untersuchungen noch Behandlungsstudien ergeben bisher sichere Hinweise für die Existenz des sog. „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“. Nicht auszuschließen ist jedoch ein Zusammenhang zwischen intestinaler *Candida*-Besiedlung und Colon irritabile bei gleichzeitig bestehender IgE-vermittelter Typ 1-Sensibilisierung gegenüber *Candida* spp. Möglich ist außerdem ein Zusammenhang zwischen vaginaler Candidose und einer Rhinitis allergica sowie einer *Candida*-Besiedlung der Haut und dermatologischen Erkrankungen (atopische Dermatitis, Urticaria).

2. Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass *Candida*

- ein Malabsorptions-/Malassimilationssyndrom, eine chologene Diarrhoe oder endokrinologische Störungen bewirkt,
- eine „Barrierestörung“ der Darmwand oder systemisch wirksame Mykotoxine verursacht,
- für bestimmte Beschwerden verantwortlich ist,
- eine „immunmodulatorische“ Wirkung hat.

Thomas Zunder (Arzt)

Prof. Dr. med. Franz Daschner

*Klinik der Albert-Ludwigs-Universität
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene*

Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigshafen.

FAZIT

Viele Gesunde haben Candida im Stuhl. Der Nachweis dieser Hefe berechtigt zu keinerlei diagnostischen oder therapeutischen Schlussfolgerungen. Die Frage, ob eine intestinale Candida-Besiedlung für die Entstehung und Perpetuation einer Candida bedingten Vulvovaginitis verantwortlich sein kann, ist offen.

Eine Eradikation von Candida spp. aus dem Darm ist mit Nystatin o. ä. nicht möglich, wohl aber eine zumindest temporäre Reduktion unter die Nachweisgrenze. Über Candida wird mehr geredet als gewusst.

Durch Thrombopoietin beherrschte Thrombozytopenie als Folge einer Carboplatinbehandlung

Die Myelosuppression ist die wichtigste dosislimitierende Begleitwirkung der meisten Zytostatika. Während die Anämie dank der Möglichkeit einer raschen komplikationslosen Erythrozytensubstitution und die Granulozytopenie dank des Einsatzes des GCSF und GM-CSF viel von ihren Gefahren verloren haben, stellt die Thrombozytopenie und die damit verbundene Blutungsgefahr immer noch ein ernstes Problem dar. Der Thrombozytenersatz ist aufwendig und kostspielig, der Effekt kurzfristig und bei wiederholter Applikation fragwürdig. Aus diesem Grund wird seit mehreren Jahren an der Entwicklung von rekombinantem humanem Thrombopoietin gearbeitet.

In einer Multicenterstudie wurden die klinische Toleranz und der haematopoietische Effekt von rekombinantem humanem Thrombopoietin bei 29 Patientinnen geprüft, die wegen gynäkologischer Tumoren Carboplatin erhielten. Beim ersten Behandlungszyklus wurde das Carboplatin allein gegeben, während des zweiten Zyklus erhielten die Patientinnen zusätzlich das Thrombopoietin. Somit diente der erste Zyklus als interne Kontrolle für den zweiten Zyklus.

In der Gruppe der Patientinnen, die die optimale biologische Dosis des Thrombopoietin (0,0012 mg/kg Körpergewicht) im zweiten Zyklus erhalten hat-

ten, war der durchschnittliche Thrombozytennadir $44 \times 10^9/\text{Liter}$ signifikant höher als beim ersten Zyklus ($20 \times 10^9/\text{Liter}$). Auch die Dauer der Thrombozytopenie war signifikant kürzer. Der Bedarf an Thrombozytentransfusionen, der in dieser Studie bei Thrombozytenzahlen unter $20 \times 10^9/\text{Liter}$ angenommen wurde, reduzierte sich von 75 % auf 25 %. Neutropenie und Anämie wurden durch das Medikament nicht beeinflusst. Die klinische Toleranz war insgesamt gut.

In der kritischen Beurteilung ihrer Ergebnisse weisen die Autoren darauf hin, dass es sich um eine kleine definierte Gruppe von Patientinnen unter Carboplatin-Behandlung gehandelt hat und weitere klinische Studien erforderlich seien. Dieser Aussage ist zuzustimmen. Erstaunlich ist die hohe Zahl an Thrombozytenkonzentraten bei 75 % der Patientinnen, die das Carboplatin ohne Thrombopoietin erhalten hatten. Dies entspricht nicht unserer klinischen Erfahrung und ist wohl am ehesten auf die gewählte Patientinnengruppe zurückzuführen.

Denkbar wäre in der Zukunft der interventionelle Einsatz bei raschem Abfall der Thrombozyten im Verlauf von Therapien, die potentiell kurativ durchgeführt werden. Man würde auf diese Weise die sonst notwendige Dosisreduktion des Zytostatikums vermeiden können.

Literatur

Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C et al.: Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 2000; 132: 364–368.

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

FAZIT

Die Daten erlauben eine optimistische Einschätzung, nunmehr auch auf die Thrombozytopenie Einfluss nehmen zu können, nachdem bisher schon auf die rote Reihe (Erythropoietin) und die weiße Reihe (Neupogen®) eingewirkt werden kann. Noch steht rekombinantes Thrombopoietin bei uns nicht zur Verfügung. Es dürfte sicher wie alle rekombinanten Hormone teuer sein, muss aber gegen die sehr teuren Thrombozytenkonzentrate aufgerechnet werden.

Hat die Spermienqualität abgenommen?

In den letzten Jahren geistern Berichte durch die Presse, durch Umweltfaktoren könne die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt sein. Basis für diese Berichte sind Veröffentlichungen zu einem säkularen Trend der Verminderung der Anzahl der Spermatozoen im Ejakulat, die in kausalen Zusammenhang mit der Verbreitung von Chemikalien gebracht wird, weil auch diese einen, allerdings ansteigenden säkularen Trend aufweisen. Da der Arzt in dieser Frage der Umwelttoxikologie angesprochen wird, hier eine Zusammenfassung der Problematik:

Welche Datenbasis ist für eine solche Aussage vorhanden?

1. Es trifft zu, dass in einer Zusammenfassung von 61 Studien, die zwischen 1938 und 1990 veröffentlicht wurden, eine Halbierung der Spermatozoenkonzentration von 113 auf 66 Mio./ml dargestellt wurde (1). Diese Darstellung blieb jedoch nicht unwidersprochen, insbesondere wurde auf die Unvergleichbarkeit von Ergebnissen aus verschiedenen Studien mit unterschiedlicher Methodik hingewiesen. Seit dieser Veröffentlichung wurde in mehreren retrospektiven Studien dieser Trend bestätigt (2) oder aber auch nicht gefunden (3), wobei regionale Unterschiede unbezweifelt sind. Aus methodischen Gründen wären Daten aus prospektiven Studien zu fordern, da nur eine solche Studie eine klare Aussage zu der Frage „Gibt es einen zeitlichen Trend der Abnahme der Spermatozoenkonzentration/Spermatozoenqualität?“ ermöglicht. Daten aus derartigen Studien liegen derzeit noch nicht vor.
2. Umwelteinflüsse, die einen negativen Einfluss auf die männliche Fertilität ausüben können, sind vielfältig. Hierzu zählen: Genussmittel wie Alkohol, Tabak, Rauschgifte, physikalische Faktoren wie Hitze, ionisierende

Strahlen, Arzneimittel wie Zytostatika und letztlich Chemikalien wie Pestizide, Herbizide, Estrogene (z.B. aus Fleisch) etc. Aber auch Stress, wie z.B. durch Erdbeben hervorgerufen, kann, wie in einer Untersuchung in Japan nachgewiesen wurde, zu reduzierter Motilität der Spermien führen (4). Neuerdings wurde auch die Hypothese geäußert, ein in früheren Jahrzehnten bestandener Jodmangel könne damals zu einer erhöhten Spermienzahl geführt haben. Wegen der Jodsupplementierung, die in unterschiedlichen Regionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt wurde, habe dann die Spermienzahl abgenommen. Diese Hypothese wurde mit aktuellen tierexperimentellen Daten unterlegt und im Zusammenhang mit historischen epidemiologischen Daten diskutiert (5). Es ist also schwierig, Chemikalienbelastung als den einzigen relevanten Grund für eine mögliche Spermienzahl-/Spermienqualitätsbeeinflussung zu identifizieren.

Literatur

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding, N, Skakkebaek NE: Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Brit Med J* 1992; 305: 609–613.
2. Auger, J, Kunstmann, JM, Czyglik, FC, Jouannet, P: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281–285.
3. Saidi, JA, Chang, DT, Goluboff, ET et al.: Declining sperm counts in the United States? A critical review. *J Urol* 1999; 161: 460–462.
4. Fukuda, M, Fukuda, K, Shimizu, T et al.: Kobe earthquake and reduced sperm motility. *Hum Reprod* 1996;11:1244–1246.
5. Crissman, JW, Cooke, PS, Hess, RA et al.: Postulated human sperm count decline may involve historic elimination of juvenile iodine deficiency: a new hypothesis with experimental evidence in the rat. *Toxicological Science* 2000; 53: 400–410.

*Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
Dr. med. Barbara Heinrich-Hirsch
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinär-
medizin
Fachbereich Chemikalienbewertung
Thielallee 88-92, 14195 Berlin*

FAZIT

Die vorliegenden Daten erlauben keine abschließende Aussage, es bestünde ein Trend zur Abnahme der männlichen Fertilität/Spermatozoenkonzentration. Auch wenn diese Abnahme vorhanden wäre, ließe sie sich nach heutigem Wissen nicht mit einer zunehmenden Belastung durch Umweltchemikalien verknüpfen. Die vorliegenden Daten lassen aber auch nicht zu, den Trend zur Abnahme der Fertilität/Spermatozoenkonzentration zu negieren. Sachgerecht geplante epidemiologische Untersuchungen stehen noch aus.

Buchbesprechung: Die andere Medizin

Ist es Ihnen nicht auch schon so gegangen: Da sitzt auf der anderen Seite des Schreibtisches ein Patient und erzählt Ihnen etwas von einer besonderen Behandlungsmethode, die bei ihm oder bei einem Freund schlagartig eine schwere chronische Krankheit beseitigte, nachdem bereits alle „schulmedizinischen“ Verfahren angewandt wurden und versagt hatten. Nun müssen Sie mit roten Ohren gestehen, dass Sie diese Therapie gar nicht kennen. Sie haben ja im Studium und in der Fortbildung (zu Recht) über diese „alternativen“ oder „natürlichen“ Heilverfahren nichts gelernt.

In dieser Situation hilft:
Handbuch Die Andere Medizin. Nutzen und Risiken sanfter Heilmethoden. He-

rausgegeben von der Stiftung Warentest, 4. erweiterte Auflage 1996, 383 Seiten, DM 49,00.

Hier finden Sie von Ayurveda bis zytologische biomolekulare Therapie – also von A-Z – alles und können sich dann rasch informieren. Die Besprechungen der Heilmethoden sind nach einem übersichtlichen, einheitlichen Schema aufgebaut, sodass man sich rasch orientieren kann. Am Ende wird dann eine Empfehlung ausgesprochen, und auch auf die Kosten wird eingegangen. Die Darstellung ist erfreulich kritisch und kommt meist zum Schluss, dass die Behandlung nicht zu empfehlen oder gar abzulehnen sei. Dies kann u. U. dem Patienten als Fotokopie ausgehändigt werden, und er

wird so vielleicht vor sinnlosen Geldausgaben bewahrt.

Das Buch setzt sich auch sehr kritisch mit den Behandlungsmethoden auseinander, die eine weite Verbreitung gefunden haben, wie Akupunktur, anthroposophische Medizin und Homöopathie. Hier kommen die Autoren nicht zu einer pauschalen Ablehnung, was kaum verwundern kann. Aber auch hier wird eine kritische Sichtweise keineswegs vermisst.

Hö

FAZIT

Das Buch kann jedem praktisch tätigen Arzt als Nachschlagewerk uneingeschränkt empfohlen werden.

In eigener Sache

Deutscher Umweltpreis für Prof. Daschner

Am 15.10.2000 wurde Herrn Prof. Dr. med. Franz Daschner aus Freiburg, zusammen mit dem Auricher Unternehmer Aloys Wobben, der Deutsche Umweltpreis der Deutschen Bundesstiftung „Umwelt“ (Osnabrück) verliehen.

Prof. Daschner, seit vielen Jahren ordentliches Mitglied der AkdÄ, erhielt den Preis für seine Leistungen im modernen Umweltschutz in Krankenhäusern, Aloys Wobben für sein Engagement auf dem Gebiet der Windenergie.

In der Laudatio hob ein Jury-Mitglied hervor, Prof. Daschner habe in seinem Klinikum in Freiburg ganzheitliche Lösungen umgesetzt, vom Einkauf über die Küche, die Wäscherei, die Energieversorgung, die Reinigungs- und Desinfektionsmittel, die Entsorgung von Sondermüll, den Einsatz von Mehrwegmaterialien bis hin zur Kompostierung von Grünabfällen. Freiburg sei ein Modell für Deutschland geworden, dem bundesweit heute schon 100 Kliniken nacheiferten. In seinen Dankesworten bedankte sich

Prof. Daschner bei seinem Team und sagte, er hoffe, dass der Preis im deutschen Gesundheitswesen ein Zeichen setze und sich die weiße zur „grünen“ Medizin wandle. Wir freuen uns sehr über die Ehrung eines unserer Mitglieder und gratulieren herzlich.

Red. AVP

Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft neu gewählt

Am 01.12.2000 wurde in Köln im Rahmen der diesjährigen Mitgliederversammlung der AkdÄ der Vorstand neu gewählt. Die Vorstandsmitglieder, Prof. Dr. R. Gugler (Karlsruhe), Dr. Hans Harjung (Griesheim), Prof. Dr. D. Höffler (Darmstadt), Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen (Berlin), wurden von der Versammlung bestätigt. Prof. Dr. K. O. Hau-

stein (Erfurt) kandidierte nicht erneut. An seiner Stelle wurde Prof. Dr. W. D. Ludwig (Berlin) in den Vorstand gewählt.

In der ersten konstituierenden Sitzung des Vorstandes wurden Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen als erster Vorsitzender und Prof. Dr. D. Höffler als stellvertretender Vorsitzender bestätigt. Weiter

gehören dem Vorstand der AkdÄ Prof. Dr. W. Brech (1. Vorsitzender KV Südwürttemberg, Reutlingen) als Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Dr. H. Friebe (Präsident der LÄK Sachsen-Anhalt, Magdeburg) als Vertreter der Bundesärztekammer an.

Red. AVP