

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Prof. Dr. med. R. Lasek, J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Redaktion:

K. Luzar

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04-528
Telefax: 02 21 / 40 04-539
www.akdae.de
e-mail: redaktion-avp@akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2004



Editorial

Die Entscheidung des EuGH zu Arzneimittelfestbeträgen Seite 26

Das aktuelle Thema

Arzneimittelfälschungen auf der Spur... Seite 27

Therapie aktuell

Die Behandlung planer juveniler Warzen (Verrucae planae juveniles) Seite 28

Frühzeitige Intervention mit einem inhalativen Corticosteroid (ICS) bei geringgradigem, persistierendem Asthma Seite 29

Die Behandlung der Mastitis puerperalis Seite 30

Osteoporosetherapie: Ist die Kombination eines Stimulators des Knochenbaus mit einem Antiresorptivum sinnvoll? Seite 32

Die chronische Herzinsuffizienz – welche medikamentösen Möglichkeiten gibt es? Seite 33

Wie kann man die Niere vor Kontrastmittel schützen? Seite 35

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Cannabinoide zur symptomatischen Behandlung der MS? Seite 36

Evra®: Ein Verhütungspflaster Seite 37

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin bei der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) Seite 38

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der ambulanten Versorgung Seite 39

Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer und Spironolacton Seite 41

Photosensitivität durch Paroxetin Seite 42

Fehlende Kreuzreaktivität zwischen Sulfonamid-Antibiotika und anderen Sulfonamiden Seite 43

Zitate

Risperidon: Erhöhte Rate von zerebrovaskulären Ereignissen bei der Behandlung der Demenz Seite 44

Weiterhin in der Diskussion: Die „selektive Darm-Dekontamination“ Seite 44

Aus der Praxis – Für die Praxis

Frage eines Allgemeinarztes: Brauchen wir eine fixe Kombination von Metformin und einem Glitazon (Avandamet®)? Seite 45

... was uns sonst noch auffiel

Stimmung, Sex und Vitamin C Seite 45

In eigener Sache

Zum Tod von Professor Dr. med. Ernst Wenzel Seite 47

Terminankündigung Seite 48

Die Entscheidung des EuGH zu Arzneimittelfestbeträgen

Der Sinn von Festbetragsregelungen zur Kostenkontrolle bei den Arzneiausgaben und damit bei den Gesamtkosten des Gesundheitssystems wird von niemandem mehr bestritten – sind doch Festbeträge eines der wenigen Kostenbegrenzungsinstrumente, die ihre Effizienz bewiesen haben. Mit Spannung wurde deshalb am 16.03.2004 der Spruch des Europäischen Gerichtshofes (EuGH) in Luxemburg erwartet, der kartellrechtlich zu prüfen hatte, ob Krankenkassen als Unternehmen oder eher als staatliche Institutionen anzusehen sind. Der EuGH konnte keinen Verstoß gegen das Wettbewerbsrecht erkennen und die Spitzenverbände sind somit berechtigt, Festbeträge für Arzneimittel festzulegen. Vor zwei Jahren hatte bereits das Bundesverfassungsgericht entschieden, dass der Gesetzgeber den Bundesausschuss beauftragen darf, die Gruppenbildung für Festbeträge vorzunehmen. Mit dem jetzigen Spruch wird das Prinzip der Selbstverwaltung bestätigt und eine Preisregulierung durch den Staat, wie sie in anderen Ländern Europas üblich ist, wird verzichtbar. Dies sollte auch die pharmazeutische Industrie erkennen, die dem EuGH-Urteil aber Innovationsfeindlichkeit und standortpolitische Kontraproduktivität vorwirft.

Etwa 60 % aller Verordnungen werden bisher schon durch Festbeträge abgedeckt. Die Festbeträge können nunmehr wieder von den Spitzenverbänden der Krankenkassen bestimmt werden, nachdem dies vorübergehend das Ministerium übernommen hatte. Das GKV Modernisierungsgesetz sieht ab dem 01.01.2004 eine Festbetragsregelung für *patentgeschützte Wirkstoffe* nach § 35 Abs. 1 und 1a SGB V vor. Voraussetzung ist, dass diese keine therapeutische Verbesserung gegenüber bereits bekannten Arzneimitteln darstellen und dass sich drei oder mehr patentgeschützte Arzneimittel auf dem Markt befinden. Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat sich mit der Aufgabe zu befassen, die Kriterien für die Gruppenbildung festzulegen und die Gruppen einzuteilen.

In einem ersten Schritt werden die Wirkstoffe in Gruppen aus pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren sowie chemisch verwandten Substanzen unterteilt. In einem nächsten Schritt werden geeignete Vergleichsgrößen bestimmt, um einen quantitativen Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe der Gruppe zu ermöglichen. Von der Gruppenbildung auszunehmen sind Arzneimittel, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten (SGB V). Die Umsetzung dieser gesetzlichen Vorgabe ist aber nicht im Detail geregelt. Sie gestattet keine Ausgrenzung von Wirkstoffen aus der Festbetragsregelung ohne medizinischen Sachverstand und ohne eine eingehende Prüfung der Vergleichbarkeit innerhalb einer Gruppe, ohne dass jedoch maßgebliche Kriterien für diesen Prozess vorlägen. Theoretisch denkbar wäre eine Bevorzugung von Wirkstoffen, für die klinisch relevante Endpunktstudien vorliegen. Die Einteilung der Gruppen nach chemischer Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischer Vergleichbarkeit sollte jedoch nach Auffassung der AkdÄ eher weit als eng ausgelegt werden. Es geht ausdrücklich *nicht* um eine vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln – ein Kriterium, das der gegenwärtige Zulassungsmodus nicht kennt – sowie auch nicht um *marginale* Überlegenheiten bezüglich Wirksamkeit oder Nebenwirkungen. Die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist ein völlig neues Kapitel, das unabhängig von Festbeträgen unverzüglich angegangen werden muss und deren Ergebnisse sich in der Zukunft auch in der Preisgestaltung (oder Erstattungsfähigkeit) wiederfinden müssen. Sie ist eine staatliche Aufgabe, da die Industrie die entscheidenden Studien vermutlich nicht vorlegen wird.

Eine geeignete Bestimmungsmethode für Dosisabstufungen für die Berechnung der Festbeträge muss erst noch entwickelt werden. Geplant ist, die aus dem GKV-Arzneimittelindex bezogene *verordnungsgewichtete durchschnittliche*

Wirkstärke zu verwenden. Die so erhaltene vorläufige Vergleichsgröße enthält somit Informationen über die Größenordnung der Wirkstärke *und* die tatsächlich verordneten Anteile. Diese wird der Berechnung der Festbeträge zugrunde gelegt. Kritik an der Berücksichtigung von tatsächlichen Verordnungsdaten (d.h. verordneten Dosierungen), wie sie jetzt geplant ist, muss jedoch erlaubt sein: Darf eine potenzielle weit verbreitete Falschdosierung (z.B. Unterdosierung von Statinen) tatsächlich Grundlage für die Berechnung von Festbeträgen sein? Dürfen regionale oder nationale Verordnungsgepflogenheiten, darf der Einfluss einer unterschiedlichen Bewerbung oder dürfen gar unterschiedliche Empfehlungen aus Leitlinien signifikant in die Festbetragsberechnung einfließen?

Die AkdÄ halte es für sinnvoll, die bisher meist übliche Preisstaffelung bei den im Festbetrag ausgewiesenen Tagestherapiekosten (eine echte lineare Proportionalität zwischen Tagesdosis und Festbetrag besteht in den meisten Fällen nicht) aufzugeben zugunsten eines fixen Preises für die Tageskosten für *alle* Verordnungen einer Wirkstoffgruppe, unabhängig von der verwendeten Dosis. Damit würden definierte Kosten für ein spezielles *Therapieprinzip*, also z.B. Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan entstehen, unabhängig davon, welche *individuelle Dosis* ein Patient benötigt. Diese Lösung würde sich dadurch auszeichnen, zu einer *wirklichen* Vereinfachung des Systems beizutragen. Die Kosten werden dadurch besser vergleichbar. Kosten- und Erstattungsberechnungen würden wesentlich vereinfacht. Die Kosten für eine Arzneimitteltherapie würden gerechter. Das System würde möglicherweise zu einer besseren Versorgung der Patienten beitragen, denn Unterdosierungen wegen Hochpreisigkeit einer Arznei wären dann unbegründet.

Prof. Dr. med. Heiner Berthold
AkdÄ, Köln/Bonn
redaktion-avp@akdae.de

Arzneimittelfälschungen auf der Spur...

Ein globaler Arzneimittelmarkt birgt lukrative Geschäfte für Kriminelle jeglicher Couleur. Arzneimittelfälscher sind weltweit auf dem Vormarsch, um illegale Geschäfte mit oftmals lebensbedrohlichen „Pillen“ zu machen, die selbst der Fachmann oft nicht vom Original unterscheiden kann. Experten und Journalisten verfolgen das Thema in letzter Zeit verstärkt, denn immer wieder gibt es Todesfälle durch die Einnahme gefälschter Arzneimittel. Indien will nun sogar die Todesstrafe für Arzneimittelfälscher einführen, meldete die Deutsche Presse-Agentur (dpa) im letzten Dezember. Gefälscht wird so ziemlich alles, was Absatzpotenziale verspricht. Betroffen sind insbes. bekannte Marken und weltweit verfügbare Produkte mit hohen Margen und hohem Qualitätsstandard.

Nach WHO-Definition ist ein gefälschtes Arzneimittel vorsätzlich und in betrügerischer Absicht falsch gekennzeichnet hinsichtlich seiner Identität und/oder Herkunft. Arzneimittelfälschungen gibt es in allen Formen und Kombinationen, z. B. als perfekte Imitation eines Präparates mit denselben Wirkstoffen und identischer Verpackung, als Originalware mit gefälschter Packungsbeilage und/oder gefälschter Umverpackung bis hin zu Totalfälschungen, die nur Teilmengen des Wirkstoffs, einen anderen als den deklarierten Wirkstoff oder gar keinen Wirkstoff enthalten.

Die Food and Drug Administration (FDA) schätzt, dass Fälschungen ca. 10% des globalen Arzneimittelmarktes ausmachen. Die Fälscher sind international organisiert und arbeiten meist mit hochwertigem Equipment. Nach den Beobachtungen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) liegen die Schwerpunkte der Produktion in Osteuropa, Russland, der Ukraine, China und in Indien.

Ein Vertreter aus dem Bundeskriminalamt verglich die Höhe der Gewinne durch Arzneimittelfälschungen kürzlich

mit denen der Rauschgiftszene. Der wirtschaftliche Schaden sei enorm. Die geschätzten Umsatzeinbußen durch Fälschungen liegen weltweit bei ca. 17 Mrd. \$. Die Pharmabranche gehört damit zu den Spitzenreitern der von sog. Produktpiraterie betroffenen Branchen – noch weit vor der Softwarebranche.

In Entwicklungsländern vertreiben Kriminelle gefälschte Arzneimittel zur „Behandlung“ lebensbedrohlicher Krankheiten, wie z. B. Malaria, Tuberkulose und HIV/AIDS. In Afrika und Asien machen Antibiotika den größten Anteil der gefälschten Arzneimittel aus.

Auch wenn in Deutschland nach Angaben des BfArM im Rahmen der legalen Verteilerkette erst Einzelfälle von Arzneimittelfälschungen – meist Originalware in gefälschter Verpackung – bekannt geworden sind, kursieren auf dem Schwarzmarkt gefährliche (Total-)Fälschungen mit schwersten Qualitätsmängeln im Bereich der Dopingmittel (z. B. Anabolika), der Lifestyle-Arzneimittel (z. B. Somatropin, Sildenafil) und der Partydrogen (z. B. Ecstasy).

Das Problem von Arzneimittelfälschungen sollte in den Industrieländern nicht unterschätzt werden. Die Ursachen: Größere und heterogenere Märkte mit Preisgefälle bieten ein undurchsichtiges Terrain für den kriminellen Medikamentenvertrieb. Die Täter gehen nur ein geringes Risiko der Entdeckung und Verfolgung ein. Durch die Osterweiterung der EU besteht die Gefahr, dass neben dem Schwarzmarktvertrieb Arzneimittelfälschungen v. a. über den Grauen Markt aus dubiosen Quellen über Zwischenhändler oder Broker durch sog. „Sondereinkäufe“ des Großhandels in die legale Verteilerkette eingeschleust werden.

Der Markt speist sich auch durch besonders billige Verkäufe der Industrie (Export, Krankenhäuser) oder durch Arzneimittelspenden. Verkauf und Bezug

über das Internet (Stichwort: Viagra®) können kaum kontrolliert werden.

Zu fordern sind daher: Harmonisierung der Herstellerabgabepreise, restriktivere Gesetze, fälschungssichere Verpackungen sowie die Dokumentation der Vertriebskette vom Hersteller bis zum Verbraucher.

Die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) sieht die Genehmigungspflicht für den Großhandel mit Arzneimitteln sowie härtere Strafen für Herstellung und Vertrieb gefälschter Arzneimittel vor. Politisch ist dies ein erster Schritt in die richtige Richtung, schließt aber die Vertriebslücke nicht.

Die Apothekerkammern und das Zentrallabor der Deutschen Apotheker in Eschborn leisten Aufklärungsarbeit, ebenso die pharmazeutischen Interessenverbände. Jede deutsche Apotheke prüft und dokumentiert täglich in Form von Stichproben ihre Fertigarzneimittel, um ggf. in Verkehr gebrachte gefälschte oder minderwertige Produkte zu identifizieren. Die Hersteller sind in der Pflicht, fälschungssichere Verpackungen zu entwickeln – die Technik dafür ist längst vorhanden.

*Dr. Gabriele Bojunga, Präsidentin der Landesapothekerkammer Hessen
bojunga@apothekerkammer.de*

Die Behandlung planer juveniler Warzen (*Verrucae planae juveniles*)

Einleitung

Viruswarzen werden durch humane Papillomviren (HPV) hervorgerufen und können je nach HPV-Typ, Lokalisation und wirtsspezifischen Einflussfaktoren in ihrem Aussehen, ihrer Morphologie und ihrer Histologie variieren. Die Inkubationszeit nach Infektion bis zum Auftreten von sichtbaren Warzen liegt zwischen sechs Wochen und mehreren Monaten.

Charakteristika der planen juvenilen Warzen

Von den bisher mehr als 100 verschiedenen identifizierten HPV-Typen werden in den planen juvenilen Warzen (PJW) vorwiegend die Typen HPV 3 und HPV 10 nachgewiesen. Diese Warzen treten typischerweise bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Klinisch findet man häufig eine plötzliche Aussaat von vielen rundlich-ovalen planen Warzen, die an Hand- und Fingerrücken, distalen Unterarmen und im Gesicht lokalisiert sind. PJW sind gutartige Veränderungen, zeigen beim Gesunden ein begrenztes Wachstum und heilen spontan und narbenlos nach Wochen, Monaten oder Jahren ab. Die immunologische Abstoßung der Viruspapillome wird häufig durch eine rötlich-entzündliche Umwandlung und leichten Juckreiz signalisiert. Die Betroffenen entwickeln in der Regel eine Teilimmunität, die einen gewissen Schutz gegenüber Reinfektionen bietet.

Therapiemöglichkeiten (Übersicht siehe Tabelle)

Aufgrund der Spontanheilungsrate von über 50% sollte zurückhaltend behandelt werden. Eine abwartende Haltung ist daher oft das Beste. Eine spontane Abheilung ist bei Patienten mit langer Infektionsdauer und bei Immunsupprimierten seltener zu beobachten. Eine chirurgische Therapie sollte wegen der Gefahr der Narbenbildung und der hohen Rezidivrate besser unterlassen werden.

Als Folge einer lokalen Therapie kann eine De- oder Hyperpigmentierung auftreten. Sofern die Indikation zu einer aggressiven Behandlung gestellt wird, sollte darüber informiert werden, dass immer mit einem Rezidiv gerechnet werden muss. Da manche destruiierende Verfahren schmerzhaft sind und zu Narben führen können, sollte vorrangig – insbes. bei Kindern – zunächst auf Suggestivverfahren bzw. nicht aggressive Verfahren zurückgegriffen werden.

Suggestivtherapie

Besonders Kinder sind dieser Therapiemethode zugänglich. Optisch (Licht) oder verbal (Bespochen) wird den Kindern der Eindruck vermittelt, dass die Warzen durch diese Maßnahmen abgetötet werden. Im Rahmen der hohen Spontanheilungsrate heilen die Warzen (oftmals im Rahmen einer Immunreaktion) ab.

Immuntherapie

Eine systemische Therapieform wäre wünschenswert. Bisher sind jedoch keine per os zu verabreichenden HPV-spezifischen antiviralen Substanzen zugelassen. Zur systemischen Gabe von Immunstimulanzien (wie Isoprinosine® oder delimmun®) liegen Fallbeschreibungen, bisher aber keine gesicherten Ergebnisse aus kontrollierten Studien vor.

Imiquimod (Aldara® 5% Creme) ist als topischer Immunmodulator zur Behandlung von Condylomata acuminata zugelassen, nicht jedoch zur Behandlung von PJW.

Zinksulfat konnte in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie bei therapieresistenten Warzen in einer oralen Dosierung von 10 mg/kg/Tag bis 600 mg/Tag nach zwei Monaten gute Erfolge erzielen. Hier werden u.a. immunmodulierende Effekte diskutiert.

Chemische Therapie

Salicylsäure führt zu einer verstärkten Hydratisierung des Stratum corneum und dadurch zu einer Keratolyse. Die Hydratisierung der Hornschicht ist als weißliche Veränderung zu erkennen. Salicylsäure wird häufig als Pflaster (z.B. Guttaplast® mit 40% Salicylsäure) aufgebracht und erst am dritten Tag wieder entfernt. Um die gesunde Haut zu schützen, sollte die Umgebung vor dem Abpflastern abgedeckt werden. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl salicylsäurehaltiger Lacke und Salben (15–20%ig) und Kombinationen mit anderen Säuren (z.B. Milchsäure). Häufig wird diese Therapie mit einer anschließenden Kürettage oder Seifenbädern bzw. Wechselbädern kombiniert. Diese Behandlung ist bei Warzen im Gesicht nicht zu empfehlen.

Solco-Derman® ist ein Gemisch aus Eisessig, Oxalsäure, Salpetersäure und Milchsäure. Nach mindestens zwei Applikationen können gute Heilungsraten erzielt werden.

Retinoide hemmen epidermales Wachstum und Differenzierung. Sie können topisch als 0,025%ige oder 0,05%ige Tretinoin-Creme (z.B. AiroI®) mit gutem Erfolg bei Kindern eingesetzt werden. In der ersten Woche sollte dieses Präparat einmal täglich abends aufgetragen werden, danach ist bei guter Verträglichkeit auch eine zweimal tägliche Anwendung möglich. Meist reicht eine Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen aus.

Kryotherapie

Kryotherapie wird v.a. mit flüssigem Stickstoff (–196 °C) im Sprüh- oder Kontaktverfahren durchgeführt. Die Warzen werden alle drei bis vier Wochen ein- oder zweimal durchgefroren. Dafür sollte die Kälte für fünf bis zehn Sek. in Abhängigkeit von Lokalisation, Alter des Patienten und der Schmerzempfindlichkeit auf die Warzen einwirken. Bei zu langer Einwirkzeit können Nebenwir-

kungen wie schmerzhafte Erytheme, hämorrhagische Blasenbildung und Pigmentierungsstörungen auftreten. Häufig wird dieses Verfahren adjuvant zu einer vorherigen Kürettage angewendet. Bei Warzen im Gesicht muss hierauf verzichtet werden.

Laserbehandlung

Der CO₂-Laser stellt durch Vaporisation der Warzen eine ablativ Therapieform dar. Die Schmerzhaftigkeit kann durch lokale Anwendung von Prilocain-Lidocain-haltiger Creme (Emla®) unter Okklusion bzw. Injektion von Lokalanästhetika reduziert werden. Bei einem sehr ausgedehnten Befall kann eine Behandlung in Allgemeinnarkose indiziert sein. Da in den bei Lasertherapie entstehenden Dämpfen HPV und virale DNA nachweisbar ist, sollte wegen der potenziellen Infektionsgefahr aller Anwesenden der Rauch abgesaugt und ein Mund- und Nasenschutz getragen werden.

Der gepulste Farbstoff-Laser (FDL) wurde in letzter Zeit häufiger experimentell zur Behandlung von Warzen mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Man vermutet neben einer Wirkung auf die versorgenden Blutgefäße der Warzen auch einen immunologischen Effekt. Vorteil des FDL- gegenüber dem CO₂-Laser ist die geringere Schmerzhaftigkeit, die subjektiv mehr als Brennen beschrieben wird, und die Vermeidung von Narben, da keine ablativ Wirkung von diesem Laser ausgeht.




Die photodynamische Therapie mit topischer Anwendung von 20%iger Amino-Laevalinsäure und Bestrahlungen im Bereich von 589–799 nm wurde als neuere Therapie erfolgreich bei Viruswarzen eingesetzt, ist aber für diese Indikation noch nicht zugelassen und bedarf weiterer Erprobung.

Adjuvante Maßnahmen

Die Behandlung kann durch physikalische Maßnahmen unterstützt werden. Tägliche Wechselbäder bei Lokalisation der Warzen an den Händen kann die Abheilung durch die gesteigerte Durchblutung fördern. Hierbei werden die Hände 3–5 x für jeweils drei Min. in einer Schüssel mit warmem und anschließend für ca. eine Min. in kaltem Wasser gebadet.

Therapiemöglichkeiten der Verrucae planae juveniles

Alternative Therapieformen	
Heißes Wasser	
Hypnose/Suggestion	
Immuntherapie	
Zinksulfat (oral)	
Lokale Chemotherapie	
Salicylsäure/Kombination	
Vitamin-A-Säure (Tretinoin)	
Kryotherapie	
Experimentelle Ansätze	
Photodynamische Therapie	
Gepulster Farbstofflaser (Dye-Laser)	

-  etablierte Therapie (Therapie der ersten Wahl)
-  *bitte Legende für die weißen Felder angeben*
-  mögliche Therapie (alternative Therapie)

Dr. med. B. Ehlers, Rostock
Prof. Dr. med. G. Gross, Rostock
gerd.gross@med.uni-rostock.de

FAZIT

Wegen der hohen Spontanheilungsrate der planen juvenilen Warzen (PJM) sollte die Indikation zur Therapie gut überdacht werden. Falls eine Behandlung indiziert erscheint, sollten Behandlungsformen gewählt werden, die möglichst wenig Nebenwirkungen haben. Dazu gehören in erster Linie die Suggestivverfahren, die besonders bei Kindern gute Erfolge zeigen. Alle anderen aufgelisteten Therapieoptionen (s. Tab.) sollten nur in dringenden Fällen und mit einer guten Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen angewendet werden.

Frühzeitige Intervention mit einem inhalativen Corticosteroid (ICS) bei geringgradigem, persistierendem Asthma

Unbestritten gelten die inhalativen Corticosteroide (ICS) als Basistherapeutika des persistierenden Asthmas. Der Nutzen eines möglichst frühen Therapiebeginns ist belegt. Bisher war jedoch unklar, ob dies auch für ein neu aufgetre-

tes, nur leicht ausgeprägtes Asthma gilt. Deshalb wurde die so genannte START-Studie (START = inhaled steroid treatment as regular therapy in early asthma) initiiert (1). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit

7.241 Patienten in 32 Ländern. Patienten im Alter von fünf bis 66 Jahren (Mittel 24 Jahre) mit geringgradigem, persistierendem Asthma (Symptome weniger als zwei Jahre; keine regelmäßige ICS-Therapie) wurden mit Budesonid (400 µg/

Tag; bei einem Alter unter elf Jahren 200 µg; Applikation via Turbohaler®) oder Plazebo für drei Jahre behandelt. Eine zusätzliche Behandlung inkl. Gabe von ICS konnte während der Studie durchgeführt werden. Der primäre Studienendpunkt war die Zeitspanne bis zum Auftreten des ersten schweren asthmabezogenen Ereignisses (hauptsächlich notfallmäßige Behandlung wegen einer Asthma-Exazerbation). Es wurde eine intention-to-treat-(ITT)-Auswertung vorgenommen. Die Fa. AstraZeneca fungierte als Sponsor der Studie. Drei Firmenmitarbeiter werden als Autoren der Publikation aufgeführt. Ausführungen zum „Conflict of interest“ werden dargestellt.

5115 der 7241 Patienten beendeten planmäßig die Studie. 12,5% der Patienten in der Budesonid-Gruppe und 23,6% der Patienten in der Plazebo-Gruppe nahmen zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie ein ICS bzw. ein ICS in höherer Dosis ein. Die Budesonid-Therapie reduzierte das Risiko für das Auftreten einer schweren Asthma-Exazerbation um ca. 50%. Des Weiteren bestand seltener die Indikation zu einer systemischen Glukokortikoid-Therapie. Die Asthmakontrolle wurde durch die Budesonid-Therapie im Vergleich zur Plazebo-Gabe insgesamt gebessert. Bei den Kindern unter

elf Jahren war das Längenwachstum im Studienzeitraum durch die Budesonid-Therapie verglichen mit Plazebo um 1,34 cm vermindert.

Es wurde gefolgert, dass bei neu aufgetretenem, persistierendem Asthma geringen Schweregrades die Langzeitbehandlung mit einmal täglich appliziertem, niedrig-dosiertem Budesonid das Risiko für schwere Exazerbationen verringert und die Asthma-Kontrolle verbessert.

Kommentar

Die Stärken und Schwächen der Studie werden in dem begleitenden Kommentar verdeutlicht (2). Die START-Studie ist informativ, weil sie die Morbidität eines auch nur geringgradig ausgeprägten Asthmas und auch den Nutzen einer frühzeitigen ICS-Therapie auf die Asthmakontrolle darstellt. Darüber hinaus bietet sie wenig Neuigkeiten. Der wissenschaftliche Konsens bezüglich der durch die ICS-Therapie im Kindesalter entstandene Wachstumsverzögerung besteht darin, dass die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter nicht beeinflusst wird (3). Die START-Studie weist jedoch darauf hin, dass auch niedrig-dosierte ICS systemische Wirkungen besitzen.

Literatur

1. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al.: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
2. Tattersfield AE, Harrison TW: Low-dose budesonide for asthma. *Lancet* 2003; 361: 1066–1067.
3. Agertoft L, Pedersen S: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064–1069.

*Prof. Dr. med. D. Ukena, Homburg/Saar
pnduke@uniklinik-saarland.de*

FAZIT

Auch bei geringgradigem Asthma ist eine Therapie mit einem inhalativen Corticosteroid indiziert. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

Die Behandlung der Mastitis puerperalis

In deutschen Geburtskliniken hat sich der Slogan „Breast ist best“ weitgehend wieder durchgesetzt. So stillen 90% der Mütter ihre Neugeborenen. Innerhalb von zwei Wochen jedoch sinkt diese Rate bereits auf etwa 60% ab. Neben vielen anderen Faktoren spielen auch Entzündungen der Brustdrüsen eine wichtige Rolle dafür. Nach vorliegenden Berichten aus verschiedenen Ländern muss immer noch mit einer Mastitishäufigkeit von bis zu 30% gerechnet werden.

Faktoren, die das Risiko einer Mastitis puerperalis erhöhen, sind ungenügende Entleerung der Brust oder auch Rha-

gaden, also Folgen einer ungeeigneten Stilltechnik, die insbes. bei Erstgebärenden zu beobachten ist. Der aufgrund ungenügender Entleerung entstandene Milchstau führt zu einer Druckerhöhung in den Milchgängen mit Milchaustritt in das umliegende Gewebe und nachfolgender Entzündung. Die durch die Abfluss-Stauung verursachten Ödeme verstärken wiederum den Milchstau. Der Boden für eine Infektion ist somit bereitet. Typischerweise berichten betroffene Frauen über Unwohlsein, Fieber über 39 °C, Schüttelfrost (Zeichen einer Bakteriämie) und Schmerzen in der betroffenen Brustseite. Keilförmige

Rötung, Überwärmung sowie ein unilaterales Ödem gelten als typische klinische Symptome.

Bei der Differentialdiagnose Milchstau/infektiöse Mastitis kann die Milchkultur hilfreich sein. Normalerweise finden sich in der Muttermilch ca. 10³ Keime/ml der typischen menschlichen Hautflora. Eine Differenzierung des Keimspektrums ist dann notwendig, wenn sich deren Zahl auf mehr als 10⁴ Keime/ml erhöht hat. Dieses Vorgehen wird durch das Ergebnis einer schwedischen Studie mit allerdings beschränkter Fallzahl unterstützt: Bei den 25 der insge-

samt 41 Wöchnerinnen, die zwar die klinischen Zeichen einer Mastitis aufwiesen, bei denen aber lediglich eine unauffällige Hautflora nachgewiesen werden konnte, ergaben sich keinerlei Komplikationen. Dagegen musste bei 13 der restlichen 16 Frauen mit potenziell pathogenen Keimen nach protrahiertem Krankheitsverlauf abgestillt werden.

Häufigster Keim ist Staphylococcus aureus, in deutschen Untersuchungen für mehr als 90 % der Fälle belegbar. Weiterhin finden sich koagulasenegative Staphylokokken, hämolysierende Streptokokken, Escherichia coli und Bacteroides spec. Die Behandlungsstrategien werden zwischen Ärzten und Hebammen unterschiedlich beurteilt. Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Punkte abgeklärt werden:

- Ist die Milchmenge mit Dopaminagonisten zu verringern oder ist es sinnvoll, abzustillen?
- Wann und wie lange sollten welche Antibiotika gegeben werden?
- Muss die Milch im Zweifelsfall verworfen werden?

Eine gute Entleerung der Brust gilt als Basis aller therapeutischen Maßnahmen. Wird dies nicht allein durch Stillen erreicht, muss die Brust danach noch ausgestrichen oder die restliche Milch abgepumpt werden. Abstillen ist nicht grundsätzlich notwendig. Auch sollte nur in Ausnahmefällen eine Reduktion der Milchmenge durch Gabe von Dopaminagonisten erwogen werden. Dies ist nur bei ausgeprägter Mastitis, unzureichender Brustentleerung und gleichzeitiger Antibiotika-Gabe indiziert. Nicht zu vergessen sind unterstützende Maßnahmen wie Kühlung, Bettruhe, Schmerzmedikation und Antiphlogistika. Ist die Patientin etwa drei Tage fieberfrei und hat sich der CRP-Wert der Norm genähert, kann das Antibiotikum abgesetzt werden. Dass Abszess und Sepsis schwerwiegende, wenn auch glücklicherweise nur sehr seltene Komplikationen sind, sollte man nie aus dem Auge verlieren.

Die Frage, wann die Milch zu verwerfen ist, wird kontrovers beantwortet. Es gibt

sowohl Empfehlungen, dass ohne Einschränkung weiter gestillt werden kann, während nach anderen Empfehlungen die Milch bei Keimzahlen mit mehr als 10^4 Keimen/ml mit pathologischem Keimmuster oder bei 10^5 Keimen/ml oder bei Temperaturen über $38,5^\circ\text{C}$ verworfen werden sollte.

Das Beispiel zeigt das Vorgehen an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abteilung für Neonatologie (Leiter: Prof. Schramm):

Keimzahl	Bemerkungen	Vorgehen
$<10^3$ Keime/ml	Mittels Tauchkultur	Rohe Verfütterung, CMV-Status beachten bei Kindern $< 32.$ SSW
10^3 Keime/ml	Mittels Tauchkultur	Rohe Verfütterung, CMV-Status beachten bei Kindern $< 32.$ SSW
10^4 Keime Differenzierung erforderlich	Keine pathogenen Keime	<ul style="list-style-type: none"> • Kind < 1500 g MM pasteurisieren • Kind > 1500 g rohe Verfütterung CMV-Status beachten bei Kindern $< 32.$SSW
(-)	Pathogene Keime	<ul style="list-style-type: none"> • Kind < 1500 g MM verwerfen • Kind > 1500 g MM pasteurisieren
10^5 Keime Differenzierung erforderlich	Keine pathogenen Keime	Bei reifen Neugeborenen MM pasteurisieren
(-)	Pathogene Keime	MM muss verworfen werden
$>10^5$ Keime	(-)	MM muss verworfen werden

Die antibakterielle Therapie sollte stets mit einem staphylokokkenwirksamen Antibiotikum begonnen und an Hand klinischer Kriterien und täglicher Bestimmung der CRP-Werte kontrolliert werden. Liegen in der Umgebung keine Infektionen mit MRSA (Methizillin-resistenter S. aureus) vor, kann mit den klassischen Staphylokokkenpenicillinen wie Flucloxacillin (Staphylex®, Generika) und anderen oder einem Makrolid begonnen werden. Ist mit MRSA zu rechnen und liegt ein schweres Krankheitsbild vor (Schüttelfrost, stark erhöhte CRP), sollte man keinerlei Risiko eingehen und sofort mit Vancomycin beginnen. Die Milch muss dann verworfen werden.

Literatur

Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B: Lactation mastitis. JAMA 2003; 289: 1609–1612.

Dr. med. Arne Möller, Jena
Prof. Dr. med. habil. em.
Gottwald Klinger, Jena
arne.moeller@med.uni-jena.de

FAZIT

Basis der Therapie einer Mastitis puerperalis ist die konsequente Entleerung der betroffenen Brust. Unterstützende Maßnahmen sind Kühlung, Bettruhe, Schmerzmedikation sowie die Applikation von Antiphlogistika. Eine rechtzeitig begonnene Antibiotikatherapie bannt die Gefahr einer Abszessbildung und fördert den Heilungsprozess. Antibiotika müssen in jedem Fall eingesetzt werden, wenn Schüttelfrost, Fieber über $38,5^\circ\text{C}$ und deutlich erhöhte CRP-Werte (> 50 mg/l) vorliegen. Wann die Milch zu verwerfen ist, wird nicht einheitlich beurteilt. Bestimmungen von Keim- und Leukozytenzahlen in der Milch sind zur Beantwortung dieser Frage hilfreich.

Osteoporosetherapie: Ist die Kombination eines Stimulators des Knochenbaus mit einem Antiresorptivum sinnvoll?

Bei Osteoporose kann in den Knochenstoffwechsel unterschiedlich eingegriffen werden: Mit Antiresorptiva wie den bewährten Bisphosphonaten kann ein beschleunigter Umbau und Abbau gehemmt werden, mit intermittierend verabreichtem Parathormon (Teriparatid, Forsteo®) kann durch Anregung des Knochenstoffwechsels ein Anbau erzielt werden. Daraus ließe sich schließen, dass eine Kombination beider Prinzipien noch bessere Ergebnisse zeitigen sollte als die Gabe der Einzelkomponenten. Die überraschenden Ergebnisse einer solchen randomisierten, doppelblinden Studie wurden jetzt vorgestellt (1).

238 postmenopausale Frauen im Alter von 55 bis 85 Jahren mit Osteoporose (Knochendichte unter $-2,5$ Standardabweichungen (SD) im T-Score bzw. $<-2,0$ SD plus einem zusätzlichen relevanten Risikofaktor für Osteoporose) erhielten als Basistherapie 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D. Sie wurden drei Therapiearmen zugeordnet:

- 119 Frauen erhielten 100 µg Parathormon (PTH 1-84) über einen Pen mit Patronenfüllung plus Placebo anstatt Alendronat,
- 59 bekamen PTH plus morgens nüchtern 10 mg Alendronat per os,
- 60 erhielten Alendronat (plus Placebo anstatt PTH).

Die Laufzeit betrug zwölf Monate, deren Ende 95 % der Teilnehmerinnen auch erreichten. Die doppelte Probandenzahl in der PTH-Gruppe wurde gewählt, damit diese in der geplanten Studienfortsetzung für ein zweites Jahr in zwei Arme aufgeteilt werden kann.

Nach einem Jahr zeigte die PTH-Gruppe einen Knochendichteanstieg (DXA) an der Lendenwirbelsäule von 6,3 %, PTH plus Alendronat zeigte einen Anstieg von 6,1 %, Alendronat alleine bewirkte eine Zunahme von 4,6 %. An Messorten des Schenkelhalses war PTH unwirksam, Alendronat bewirkte einen leichten Anstieg in der Größenordnung von 2 %, die Kombinati-

on von PTH und Alendronat lag zwischen den Werten der Einzelkomponenten. Am Radiusmesspunkt (distales Drittel) bewirkte PTH eine Abnahme von 3,4 %, unter PTH plus Alendronat betrug die Abnahme 1,1 %, unter Alendronat allein 0,9 %.

Komplizierter sind die Befunde der volumetrischen Dichte, gemessen mit der quantitativen Computertomographie: Sie nimmt an den beiden Schenkelhalsmesspunkten, an denen sich vorwiegend Kortikalis befindet, unter PTH ab, dafür nimmt das Kortikalisvolumen zu: Vermutlich ein Patt für die Stabilität, worauf auch Tierversuche hindeuten. PTH plus Alendronat sowie Alendronat alleine ließen dagegen diese Parameter praktisch unbeeinflusst.

Der Blick auf die Marker zeigte das vertraute Bild: PTH bewirkte Anstiege der Anbau- und Abbaumarker, die über die zwölf Monate anhielten. Alendronat erzeugte die bekannten Absenkungen – unter der Kombination waren diese Abfälle etwas geringer. Während der Studiedauer von einem Jahr wurden acht klinische Frakturen gesehen, was etwa 3 % der Patienten entspricht, ohne dass zwischen den drei Gruppen bei dieser kleinen Zahl Unterschiede ersichtlich wurden.

Die Eingangshypothese, der gleichzeitige Einsatz der Therapieprinzipien „Anbausteigerung“ und „Abbauehemmung“ könnte sich bei der Osteoporose als vorteilhaft erweisen, fand also in den Ergebnissen der Studie keine Bestätigung. Weder bei synoptischer Betrachtung aller Befunde noch bei der Analyse von einzelnen Parametern erbrachte die Kombination Gewinne, die einer der beiden Einzelkomponenten überlegen gewesen wären. Die Stärke der PTH-Therapie wird v.a. an der Zunahme trabekulärer Strukturen ersichtlich. Dieser Vorteil geht offenbar durch die gleichzeitige Bisphosphonatgabe (hier Alendronat) partiell verloren, ohne dass dafür ein anderweitiger Vorteil ersichtlich wird. Das erhoffte Anhalten der Anbausteigerung bei gleichzeitiger Abbaubremmung fand so nicht statt. Oder: Setzt man PTH zur The-

rapie der Osteoporose ein, ist dessen Wirkung nur gewährleistet, wenn es nicht durch ein gleichzeitiges „Gegenmittel“ gebremst wird.

Die große Zahl weiter offener Fragen wird auch von den Autoren angesprochen: Gilt dieses enttäuschende Resultat für alle Bisphosphonate und auch für alle anderen Antiresorptiva? Ist das hier verwendete PTH 1-84 mit dem ebenfalls in Studien eingesetzten PTH 1-34 wirkungsmäßig identisch? Lassen sich Vorteile für eine Kombination der Prinzipien ausnützen, wenn man sie nicht gleichzeitig, sondern abwechselnd/intermittierend einsetzt, und womit dann beginnen und wann wechseln?

Literatur

1. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–1215.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose 2003; 1. Auflage, Februar 2003.

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

FAZIT

Für Osteoporose stehen durchaus gute und wirksame Arzneimittel mit abbauehemmender oder anbaustimulierender Wirkung zur Verfügung – leider kommt es immer „nur“ zu einer durchschnittlichen Frakturzahlsenkung auf die Hälfte. Was tun bei der anderen Hälfte der Patienten, die weiter Frakturen erleiden? Eine Versuchung: Zwei (schon einzeln nicht gerade billige) Arzneimittel unterschiedlicher Wirkrichtung sicherheitshalber kombinieren! Diese Rechnung geht nicht auf, wie diese wichtige Studie belegt. Besser, der Arzt setzt die zugelassenen Arzneimittel differentialtherapeutisch ein, wie von der AkdÄ in (2) erläutert.

Die chronische Herzinsuffizienz – welche medikamentösen Möglichkeiten gibt es?

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist eine polypharmakologische, wobei den einzelnen Substanzgruppen ein unterschiedlicher Stellenwert zukommt. Die Wirkstoffgruppen, die dabei zur Verfügung stehen, sind Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer, die Vasodilatoren, positiv inotrope Substanzen, Kalziumantagonisten, Beta-Rezeptorenblocker, Spironolacton, Angiotensin II, Typ 1-Antagonisten, Crataegus und evtl. die Genterapie. Für die Reihenfolge der Besprechung wurde die wertfreie und neutrale historische gewählt. Bezüglich der praktischen Handlungsanweisung wird auf die Therapieempfehlung der chronischen Herzinsuffizienz und auf das entsprechende Kapitel in den „Arzneiverordnungen“ (20. Auflage) der AkdÄ verwiesen.

Digitalis

Die Digitalisglykoside gehörten bis in die 80er-Jahre zu den unangefochtenen Mitteln der Wahl zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Mit der Einführung der ACE-Hemmer in die Therapie der Herzinsuffizienz kamen Zweifel an ihrer Wirksamkeit auf (s.a. AVP 4/2003–1/2003, S. 20–23). Inzwischen liegen zwei Studien an Patienten im NYHA-Stadium II und III vor (PROVED, RADIANCE). Es zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Beschwerden, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität, wenn Digitalis abgesetzt wurde, obwohl die Therapie mit Diuretika (PROVED) oder ACE-Hemmern, Diuretika oder Vasodilatoren weitergeführt wurde. Auch die Studien, bei denen die ACE-Hemmer günstig abschnitten (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II, Hy-C), hatten Digitalis als Basistherapie. Eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit durch Digitalis wurde jedoch bis dato nicht nachgewiesen. Auch die DIG-Studie, eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, konfirmatorische Parallelgruppenstudie an 6800 Herzinsuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus und einer linksventri-

kulären Auswurfraction von $\leq 45\%$ ergab nach drei Jahren Therapiephase (Digoxin 0,25 mg/Tag) keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Die Hospitalisierungsrate wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz nahm aber signifikant ab (11,6% vs. 13,2%), allerdings um den Preis häufigerer supraventrikulärer Arrhythmien in der Digoxingruppe. Am meisten profitierten Patienten, wenn ein hohes Risiko bestand (Auswurfraction $< 25\%$, NYHA III oder IV, Kardiomegalie im Röntgenbild). Somit ist Digitalis indiziert bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus zur Besserung der Symptomatik und der Hospitalisierungshäufigkeit. Bei Patienten mit einer Tachykardie infolge rascher Überleitung von Vorhofflimmern ist Digitalis ohnehin zur Verbesserung der Lebensqualität indiziert.

Die genannten großen amerikanischen Studien wurden alle mit Digoxin durchgeführt, während in Deutschland gerne Digoxin gegeben wird, da es unabhängig von der Nierenfunktion dosiert werden kann und eine längere HWZ hat. Beides erhöht die Therapiesicherheit: Die Nierenfunktion kann sich beim Herzinsuffizienten rasch ändern, und eine lange HWZ vermindert die Folgen von Einnahmefehlern. Früher wurde für Digoxin argumentiert, es sei eben wegen seiner kürzeren HWZ besser „steuerbar“. Heute weiß man, dass die HWZ des Digoxins beliebig abgekürzt werden kann, indem man den enterohepatischen Kreislauf mit Anionenaustauscherharzen (z.B. Colestyramin) unterbricht.

Diuretika

Nahezu jeder Arzt und jeder Patient mit einer Stauungsherzinsuffizienz hat schon erlebt, wie die Gabe von Diuretika Atemnot, Ödeme und Leistungsfähigkeit verbessert. In mehreren kleineren plazebokontrollierten Studien wurde dies für die Schleifendiuretika nachgewiesen. Thiazide sind bei Niereninsuffizienz weniger wirksam, während bei intakter Nierenfunktion die Wirksamkeit beider

Diuretikagruppen vergleichbar ist. Wenn auch vergleichbare Morbiditäts- und Mortalitätsstudien wie z.B. bei Digitalis oder ACE-Hemmern für Diuretika nicht existieren, ist an ihrem Nutzen in der Herzinsuffizienzbehandlung kaum ein vernünftiger Zweifel möglich. Es kommt hinzu, dass sie ohnehin zur Ergänzung der ACE-Hemmertherapie oft unentbehrlich sind. Die meisten ACE-Hemmerstudien sind ohnehin unter zusätzlicher Diuretika-Medikation durchgeführt worden (CONSENSUS, SOLVD I, V-HeFT II, MHFT).

ACE-Hemmer

Unter der zusätzlichen Therapie mit ACE-Hemmern konnte erstmals gezeigt werden, dass durch eine medikamentöse Therapie eine Lebensverlängerung möglich ist. Sie war bei Patienten mit dem Schweregrad NYHA IV (CONSENSUS), aber auch bei den Schweregraden NYHA II und III (SOLVD I, V-HeFT II) nachweisbar, jedoch nicht mehr bei NYHA I und II (SOLVD II, MHFT).

Die Verbesserung des Überlebens durch ACE-Hemmer bestand nicht nur gegenüber Plazebo (CONSENSUS, SOLVD I), sondern auch gegenüber Isosorbiddinitrat (ISDN) plus Hydralazin (V-HeFT I). In allen Studien war Enalapril als ACE-Hemmer eingesetzt worden.

Beim Vergleich von Captopril plus ISDN mit Hydralazin plus ISDN ergab sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei einer Studiendauer von 8 ± 7 Monaten bei Patienten mit Schweregrad NYHA III oder IV, die zu einer Herztransplantation anstanden (Hy-C-Studie).

Bei der Morbidität kam es durch die ACE-Hemmer zu einem signifikanten Unterschied gegenüber Plazebo hinsichtlich der Besserung des Schweregrades, der Verkleinerung der Herzgröße (CONSENSUS) und der Verringerung der Hospitalisierungsrate infolge einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz

(SOLVD I). ACE-Hemmer führten zu einer Reduktion der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, einer Therapienotwendigkeit oder erster oder mehrfacher Hospitalisierungen, die durch eine Herzinsuffizienz bedingt waren (SOLVD II). Sie konnten außerdem die Progression einer Herzinsuffizienz vermindern (MHT). Die letztgenannte Studie war mit Captopril durchgeführt worden. Gegenüber der Kombination Hydralazin plus ISDN verbesserte die Kombination Captopril plus ISDN außerdem die Hämodynamik (Hy-C), während Enalapril die Herzfunktion (Echokardiographie) und die Hämodynamik positiv beeinflusste (V-HeFT II). Damit sind die ACE-Hemmer überzeugend hinsichtlich einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Vasodilatoren

Die Kombination von Hydralazin plus ISDN zusätzlich zu Digitalis und Diuretika führte nur zu einer marginal signifikanten Senkung der Letalität im ersten Jahr (V-HeFT-I), so dass sie nur indiziert ist, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden.

Positiv inotrope Substanzen

Nach den Studien („Corwin“, europäische Multicenter-, PROMISE-Studie) können Phosphodiesterasehemmer nur kurzfristig unter stationären Bedingungen zur Überbrückung bis zum Beginn weiterer therapeutischer Maßnahmen (z. B. Herztransplantation) eingesetzt werden.

Kalziumantagonisten

Nach den Ergebnissen verschiedener Studien (DAVIT-II-, MDPIT-, PRAISE-I-, V-HeFT-III, MACH-1-Studie) sollten Kalziumantagonisten zur Behandlung der Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden.

Beta-Rezeptorenblocker

In acht randomisierten, verblindeten, plazebokontrollierten Studien (CIBIS-, US-Carvedilol Heart-Failure-, Australia/New Zealand-Heart-Failure-, CIBIS-

II-, MERIT-HF-, RESOLVED-, COPERNICUS-, BEST-Studie) ergab sich durch die zusätzliche Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Bucindolol) zur Standardtherapie eine Reduktion der Mortalität gegenüber der Plazebogruppe, wobei allerdings nur in der Hälfte der Studien ein signifikanter Unterschied bestand. Zusätzliche Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker wie β_1 -Selektivität, α_1 -Antagonismus oder vasodilatierende Eigenschaften scheinen dabei, wie auch die Ätiologie der Herzinsuffizienz oder die Therapiedauer, keine Bedeutung für den Therapieeffekt zu besitzen.

Von Bedeutung könnte jedoch der Schweregrad der Herzinsuffizienz sein, denn nur in wenigen Studien waren auch Patienten mit einem Schweregrad IV nach der NYHA-Klassifikation eingeschlossen worden. Bei Subgruppenanalysen von Patienten mit NYHA IV ergab sich keine überzeugende Wirksamkeit und gemäß den Studien, in denen Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz untersucht wurden (COPERNICUS, BEST), kann eine Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern nicht empfohlen werden. Denn in der COPERNICUS-Studie (Carvedilol) wurden Patienten mit pathologischen Volumenverhältnissen (feuchte Rasselgeräusche, Aszites und mehr als minimale Ödeme), systolischem Blutdruck < 85 mmHg, Serum-Kreatinin > 2,8 mg/dl und Zunahme des Körpergewichts um 1,5 kg in den letzten drei bis vierzehn Tagen während der Voruntersuchungsphase ausgeschlossen, und in der BEST-Studie mit Bucindolol an Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion $\leq 35\%$ im Vergleich zur Plazebogruppe trat keine signifikante Senkung der Gesamt mortalität ein.

Spirolacton

In der RALE-Studie kam es bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz durch die zusätzliche Behandlung mit Spirolacton, einem antikaliuretisch wirksamen Diuretikum durch Blockade der Aldosteronrezeptoren, zu einer überraschenden Senkung des relativen Risikos der

Gesamt mortalität um 30% und der Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 35%.

Das gute Ergebnis ist am ehesten durch Mechanismen erklärbar, die über die diuretische Wirkung hinausgehen. Diese sind die Vermeidung der Fibrosierung und Kollagenisierung des Myokards und der Gefäße, die Regulation der Dysfunktion der Barorezeptoren sowie die myokardiale Aufnahme von Noradrenalin (antiarrhythmischer Effekt).

Die EPHEBUS-Studie mit dem zusätzlichen selektiven Aldosteronantagonisten Eplerenon ergab bei Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz bei einer systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels eine Senkung des relativen Risikos der Gesamt mortalität um 15% und der kardiovaskulären Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse um 13% verglichen mit der Plazebogruppe. Damit zeigte sich bei einem Kollektiv mit niedrigerem Schweregrad als in der RALE-Studie, dass sich Aldosteronantagonisten günstig in der Behandlung der Herzinsuffizienz auswirken.

Nur einzelne Spirolactonpräparate sind ausdrücklich für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen, wobei besonders darauf zu achten ist, dass, wie in der RALE-Studie, nur Patienten im Stadium NYHA III und IV mit einer linksventrikulären Auswurffraktion < 35%, einem Serum-Kreatinin < 2,5 mg/dl sowie einer Kaliumkonzentration von < 5,0 mmol/l behandelt werden, wobei eine Dosis von 12,5 mg/Tag anfangs nicht überschritten werden sollte. Die Dosis darf nach acht Wochen auf 50 mg/Tag gesteigert werden, wenn Symptome der Herzinsuffizienz bestehen oder sich verstärken und keine Hyperkaliämie vorhanden ist. Bei dieser Therapie ist eine enge Kontrolle von Kalium und Serum-Kreatinin (anfangs wöchentlich, später monatlich) notwendig, insbesondere wenn eine Änderung der Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin II, Typ 1-Antagonisten durchgeführt wird (s.a. AVP 2004; 31: 13–14).

Angiotensin II, Typ 1-Antagonisten

Der AT₁-Antagonist Losartan zeigte zwar in einer Studie (ELITE) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV, LVEF ≤ 40%) gegenüber Captopril eine Verbesserung der Gesamtmortalität, jedoch konnte dies in der ELITE-II-Studie nicht bestätigt werden.

Die Val-HeFT-Studie mit Valsartan bei einem vergleichbaren Kollektiv wie in den ELITE-Studien ergab gegenüber Plazebo keine Verbesserung der Mortalität, jedoch der Morbidität (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz).

Man kann also bis jetzt noch nicht von einer Überlegenheit gegenüber den ACE-Hemmern ausgehen und auch nicht von einer Verbesserung der Mortalität gegenüber Plazebo.

Auch neuere Studien (CHRISTMAS-, CHARM-, COMET-Studie) ergaben keine Verbesserung der Morbidität und Mortalität gegenüber Plazebo (CHRISTMAS, CHARM) und gegenüber dem Beta-Rezeptorenblocker Metoprolol (COMET).

Crataegus-Extrakte

In den 16 Studien, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit Crataegus-Extrakten vorliegen, ist aufgrund der Er-

gebnisse, aber auch aufgrund relevanter Studienmängel eine Wirksamkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II und III anhand objektiver Kriterien nicht beweisbar.

Die randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte, multizentrische SPICE-Studie an > 2000 Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II und III könnte eine endgültige Entscheidung über die Wirksamkeit von Crataegus-Extrakten bei der Behandlung der leichten bis mittelschweren Herzinsuffizienz bringen.

Gentherapie

Untersuchungen mit dem vaskulären Endothel-Wachstumsfaktor (VEGF) 121 haben die Phase III erreicht (REVASC-Studie). Patienten im Endstadium einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz, die nicht operiert werden können, zeigten nach 26 Wochen eine Zunahme der Belastungstoleranz und eine Abnahme des NYHA-Schweregrades.

*Prof. Dr. med. K. Wink
kwink@t-online.de*

FAZIT

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist eine polypharmakologische, wobei Endpunkte unterschiedlich beeinflusst werden:

- Digitalis reduziert die Anzahl an Krankenhausbehandlungen, die aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz erforderlich sind.
- Diuretika verbessern die Symptomatik.
- ACE-Hemmer verbessern die Morbidität und Mortalität.
- Vasodilatoren verbessern nur kurzfristig die Mortalität.
- Positiv inotrope Substanzen eignen sich nur zur Überbrückung unter stationären Bedingungen bis zu weiteren therapeutischen Maßnahmen wie z.B. einer Herztransplantation.

- Kalziumantagonisten sind nicht geeignet zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- Beta-Rezeptorenblocker verbessern bei leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz Morbidität und Mortalität.
- Spironolacton verbessert bei mittelschwerer und schwerer Herzinsuffizienz Mortalität und Morbidität.
- Crataegus verbessert nicht gesichert die Morbidität und Mortalität bei leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz.
- Zur Gentherapie liegen noch keine Ergebnisse der Phase III vor.

Wie kann man die Niere vor Kontrastmittel schützen?

Über die Untersuchung von Tepel et al. berichteten wir bereits in der AVP, Ausgabe 4/2000–1/2001 (1; 2). Die Untersuchung zeigte, dass durch die prophylaktische Gabe von Acetylcystein (ACC) vor Kontrastmittelgabe bei niereninsuffizienten Patienten ein Serumkreatininanstieg um 0,5 mg/dl weitgehend vermieden werden konnte. Die Nierenfunktion verschlechterte sich bei 21% der Patienten in der Kontrollgruppe gegenüber 2% in der ACC-Gruppe. Erklärt wurde die Wirkung mit den antioxidativen Eigenschaften des ACC, da freie Sauerstoff-

radikale eine Rolle in der Pathogenese des kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens spielen dürften. In darauffolgenden Studien kam es teilweise zu abweichenden Ergebnissen.

Daher wurde von Mannheimer Autoren kürzlich eine Metaanalyse zu diesem Thema im Lancet veröffentlicht (3). Diese Analyse folgte strengen Kriterien (4). Fehlende Informationen zu den Studien wurden von den Autoren eingeholt. Sieben Studien bei insgesamt 805 Patienten mit einem Serumkreatinin zwi-

schen 1,4–2,7 mg/dl waren auswertbar. Wurde prophylaktisch ACC vor Kontrastmittelgabe verabreicht und wurden die Patienten hydriert, zeigten vier Studien eine signifikante Reduktion des Risikos, eine Nierenfunktionsverschlechterung zu erleiden. In den restlichen drei Untersuchungen konnte dieser positive Effekt nicht nachgewiesen werden.

Fasst man diese Untersuchungen zusammen, so ergibt sich jedoch ein eindeutiger Vorteil für die mit ACC behandelten Patienten: Das Risiko eines deut-

lichen Kreatininanstiegs wurde ungefähr halbiert (56%ige Risikoreduktion, $p = 0,02$). Eine signifikante Nierenfunktionsverschlechterung wurde definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl oder > 25% des Ausgangswertes. Nur sieben von 805 Patienten wurden dialysepflichtig. Studien zu harten Endpunkten wie Länge des Krankenhausaufenthaltes, Tod oder Dialysepflichtigkeit gibt es bisher leider nicht.

In einem Kommentar zu dieser Metaanalyse fragt Kellum (5) daher zu Recht: Ist es wirklich wichtig, einen geringen Kreatininanstieg (0,5 mg/dl) zu vermeiden oder ist das nur „Laborkosmetik“? Das akute Nierenversagen ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben. Dies gilt auch, wenn man berücksichtigt, dass die Definitionen des akuten Nierenversagens sehr unterschiedlich sind. Daher muss angenommen werden, dass jede Vermeidung einer noch so kleinen Nierenfunktionsverschlechterung ein Beitrag zur Senkung der Sterblichkeit ist. Außerdem ist das dafür eingesetzte Arzneimittel nebenwirkungsarm, einfach zu verabreichen und obendrein preiswert. Da allein durch die Bestimmung des Serumkreatinins eine Niereninsuffizienz nicht immer einfach zu erkennen ist, empfiehlt Kellum, nicht nur

für diese, sondern für alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Diabetes, Sepsis und Patienten, die nephrotoxische Arzneimittel erhalten) eine Hydratation und ACC. Da eine Hydratation bei beginnendem akuten Nierenversagen in den Händen Unerfahrener nicht ungefährlich ist, erscheint uns diese Empfehlung zu weit reichend.

Insgesamt bleiben Zweifel: Zum einen ist der Wirkmechanismus recht spekulativ, zum anderen gibt es negative Studien. Dennoch wird man bei der vorliegenden Informationslage nicht umhin können, der Empfehlung zunächst zu folgen: *Wir geben am Tag vor und am Tag der Kontrastmittelgabe allen Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Nierenfunktionseinschränkung ACC 2 x 600 mg/Tag oral sowie zwölf Std. vor und nach der Untersuchung je 1000 ml 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. (bei Herzinsuffizienz weniger).*

Literatur

1. Höfler D: Vorbeugung eines durch Kontrastmittel hervorgerufenen akuten Nierenversagens. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2001; 17.

2. Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C et al.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.

3. Birck R, Krzossok S, Markowitz F et al.: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.

4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al.: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896–1900.

5. Kellum JA: A drug to prevent renal failure? *Lancet* 2003; 362: 589–590.

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

FAZIT

Mit einer ausreichenden Hydratation und der Gabe von Acetylcystein kann man nach heutigem Kenntnisstand einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch Kontrastmittelgabe vorbeugen. Diese Prophylaxe ist preiswert und risikoarm.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Cannabinoide zur symptomatischen Behandlung der MS?

MS-Patienten neigen dazu, zahlreiche Therapien außerhalb der „Schulmedizin“ auszuprobieren. Daher stammen Einzelfallberichte, dass die Anwendung von Cannabis oder Cannabinoiden eine positive Wirkung auf Spastik, Tremor, Schmerzen und Blasenstörungen haben soll. Aus diesem Grund wurde in Großbritannien eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie an 667 Patienten mit fortgeschrittener MS und Spastik durchgeführt (1). 211 Patienten erhielten einen oralen Cannabis-Extrakt, 206 wurden mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol

(in den Vereinigten Staaten als Marinol[®] zugelassen) und 213 mit Plazebo behandelt. Die Behandlung erstreckte sich über 15 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Änderung der Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala. Für die Endanalyse standen 611 Patienten zur Verfügung.

Es fand sich kein signifikanter therapeutischer Effekt des Cannabis-Extraktes oder des synthetischen Cannabinoids auf den primären Endpunkt. Auf subjektiven Skalen gaben die Patienten allerdings

eine signifikante Verbesserung der Spastik und der Schmerzen an, während andere Symptome wie Blasenstörungen und Tremor nicht beeinflusst wurden. Für eine kritische Evaluierung der Studie muss allerdings angemerkt werden, dass hohe Plazebo-Effekte bestanden. So gaben 37% der Patienten, die Plazebo erhielten, eine signifikante Verbesserung ihrer Schmerzen und 46% eine signifikante Verbesserung der Spastik an. Darüber hinaus dürfte es kaum möglich sein, die aktive Behandlung tatsächlich zu verblinden. Zusammengefasst kön-

nen daher Cannabinoide nach objektiven Kriterien nicht zur Behandlung der Spastik bei MS empfohlen werden. Ein schmerztherapeutischer Effekt ist allerdings durchaus möglich.

1. Zajicek J, Fox P, Sanders H et al.: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple

sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517–1526.

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

FAZIT

In einer großen randomisierten Studie an MS-Patienten hatten Cannabinoide keine therapeutische Wirkung auf die Spastik. Im subjektiven Bereich verbesserten sich allerdings Schmerzen und die Wahrnehmung der Spastik.

Evra®: Ein Verhütungspflaster

Seit August 2003 ist das Verhütungspflaster Evra® in Deutschland verfügbar. Es handelt sich um ein 4,5 x 4,5 cm großes Matrixpflaster mit den Inhaltsstoffen Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin. Das Pflaster wird auf Gesäß, Bauch, Außenseite des Oberarms oder Oberkörper (Ausnahme: Mammae) aufgeklebt und verbleibt dort sieben Tage, dann muss es gewechselt werden. Normalerweise folgt nach drei Anwendungswochen eine „pflasterfreie Woche“, in dieser Woche kommt es zur Abbruchblutung. Ein Pflaster enthält 600 µg EE und 6 mg Norelgestromin, die Wirkung ist grundsätzlich mit einem Ovulationshemmer vergleichbar.

Nach Firmenangaben werden täglich 20 µg EE und 150 µg Norelgestromin in die systemische Zirkulation abgegeben. Nach einer aktuellen Untersuchung sind die Hormonspiegel unter Anwendung von Evra® jedoch mit den unter Einnahme des Ovulationshemmers Cilest® (35 µg EE und 250 µg Norgestimat) zu erwartenden Spiegeln vergleichbar (1). Grundsätzlich gelten die für Ovulationshemmer bekannten Indikationen und Kontraindikationen, dennoch gibt es einige Besonderheiten:

Hinsichtlich der kontrazeptiven Wirkung ist Evra® normalerweise sicherer als ein oral einzunehmender Ovulationshemmer, da die tägliche Einnahme entfällt. Anwendungsfehler sind jedoch dennoch nicht ausgeschlossen. So kann sich das Pflaster z.B. unbemerkt ablösen, weiterhin kann der Zeitpunkt des Wechsels vergessen werden. Der Pearl-Index

beträgt insgesamt 1,24, methodisch bedingt 0,99 (2). In derselben Studie lag der Pearl-Index für den verglichenen herkömmlichen Ovulationshemmer bei 2,18 bzw. 1,25. Besonders hoch ist der Pearl-Index von Evra® bei übergewichtigen Frauen. Frauen mit einem Körpergewicht von 90 kg oder mehr ist daher von der Anwendung abzuraten.

Das Pflaster kann unerwünschte Hautreaktionen auslösen. Unter Einbezug von leichten Rötungen lag die Rate um 20%, zum Abbruch der Anwendung führten allerdings nur 2,6% der Hautreaktionen (2).

Gegenüber einem oral einzunehmenden Ovulationshemmer führten Kopfschmerzen und Dysmenorrhö häufiger zum Abbruch der Therapie (2).

Da die Hormone bei Anwendung von Evra® nicht über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden, unterbleibt der First-Pass-Effekt. Die Leberbelastung ist (theoretisch) daher geringer als bei Ovulationshemmern. Magen-Darm-Erkrankungen mit Diarrhö und Erbrechen haben keinen Einfluss auf die Wirkung, weiterhin dürfte die Wechselwirkung mit gleichzeitig eingenommenen Antibiotika entfallen.

Bisher relativ unbekannt ist das in Evra® enthaltene Gestagen. Norelgestromin (oder Levonorgestrel-3-oxime) ist ein Abbauprodukt von Norgestimat, es wird durch Deoxidation in Levonorgestrel umgewandelt. Da Norgestimat etwa zeitgleich mit Desogestrel und Gestoden

eingeführt wurde, wird es häufig zu den Gestagenen der „3. Generation“ gerechnet. Aufgrund des beschriebenen Metabolismus ist es allerdings eher den Gestagenen der „2. Generation“, der Levonorgestrel-Gruppe, zuzuordnen (3). Das Thromboserisiko ist aufgrund der bisher geringen Erfahrung mit Norelgestromin schwer abschätzbar. In den klinischen Studien kam es bei 3330 Evra®-Anwenderinnen zu zwei Lungenembolien. Eine dieser Embolien trat während einer geplanten Operation auf, das Pflaster war zuvor nicht, wie empfohlen, abgesetzt worden. Der FDA-Gutachter errechnete aus diesen beiden Fällen ein Risiko für Lungenembolien von 118 auf 100.000 Frauenjahre. Das Risiko für niedrig dosierte Levonorgestrel-haltige orale Kombinationspräparate wird mit 20 auf 100.000 Frauenjahre angegeben (4).

Evra® muss nicht nur mit oralen Kontrazeptiva, sondern auch mit dem neu eingeführten vaginal zu applizierenden NuvaRing® verglichen werden. Die wesentlichen Unterschiede bestehen darin, dass der NuvaRing® von der Frau eine vaginale Manipulation erfordert und gelegentlich als Fremdkörper empfunden wird. Er kann drei Wochen in der Vagina verbleiben, insbes. bei Mehrgebärenden ist allerdings auch ein unbemerkter Verlust möglich. Die Bestandteile des NuvaRing® sind EE und als Gestagen Etonorgestrel, der wirksame Bestandteil von Desogestrel (Gestagen der „3. Generation“).

Die Kosten für Evra® liegen über denen für orale Kontrazeptiva (zzt. 41,50 Euro

für drei Monate, die gängigen Ovulationshemmer kosten ca. 10,00–32,00 Euro für drei Monate).

Literatur

1. Dittrich R, Parker L, Rosen JB et al.: Transdermal contraception: evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 15–20.

2. Audet MC, Moreau M, Koltun WD et al.: Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2347–2354.

3. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Oral contraception. In: Lippincott, Williams & Wilkins: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: 1999.

4. U.S. Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research.

2001. Ref Type: Internet Communication http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/021-180_ORTHO.htm

Prof. Dr. med. Bernd Hinney, Göttingen
bhinney@med.uni-goettingen.de

FAZIT

Evra® ist ein neues Prinzip der hormonellen Kontrazeption. Wirkungen und Nebenwirkungen sind nur teilweise mit oralen Kontrazeptiva vergleichbar. Für Frauen, die Probleme mit der täglichen Einnahme des Ovulationshemmers haben (z. B. Flugpersonal) und die sich durch das Pflaster nicht gestört fühlen, könnte Evra® durchaus eine Alternative sein.

Ferner ist die Anwendung von Evra® (wie auch die des NuvaRing®) bei chronischen Magen-Darm-Erkrankungen und/oder der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Antibiotikatherapie zu erwägen. Das Verfahren ist teurer als die übliche orale Antikonception. Da es keine generellen Vorteile hat, kann es als Routine nicht empfohlen werden.

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin bei der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

In der AVP, Ausgabe 4, Band 30, November 2003, S. 3, haben wir über die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) berichtet und wiesen auf die schwierige therapeutische Situation hin. Daher interessiert eine neue Behandlungsform besonders. Die Erkrankung ist die häufigste Ursache einer erheblichen Visusminderung in den Industrienationen. Die Prävalenz in allen Ausprägungen beträgt in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen ca. 20 % und in der Gruppe der 75- bis 84-Jährigen ca. 35 %.

Die AMD kommt in zwei verschiedenen Formen vor, der sog. trockenen und der exsudativen Form. Bei 10 % der Erkrankungen entwickelt sich eine schwere Beeinträchtigung der Sehfähigkeit. Bei 90 % der Patienten mit schwererem Visusverlust liegt die Ursache in der Entwicklung von invasiv und destruktiv wachsenden chorioidalen Neovaskularisationen (CNV, Gefäßneubildung aus der Aderhaut) unterhalb der Makula. Innerhalb dieser Gruppe gibt es den Anteil

der Patienten mit so genannten angiographisch gut abgrenzbaren klassischen und schlecht abgrenzbaren okkulten CNVs.

Indikationen für die photodynamische Therapie

Die Zulassung der photodynamischen Therapie zur Behandlung der AMD mit CNV basiert auf den Ergebnissen der TAP-Studie (Treatment of Age-related macular degeneration Study), und der VIP-Studie (Verteporfin in Photodynamic Therapy). Es sollten ausschließlich solche CNVs behandelt werden, die eine subfoveale Lage haben, da nur diese Patientengruppe in den klinischen Studien evaluiert wurde.

Liegt angiographisch eine gesicherte klassische oder vorwiegend klassische CNV vor, wird die photodynamische Behandlung bei Vorliegen eindeutiger Kriterien von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Die Patienten profitieren unabhängig von der gesam-

ten Läsionsgröße von der Therapie mit Verteporfin. Bei okkulten subfoveal gelegenen CNVs mit Beleg eines neu aufgetretenen oder fortschreitenden Krankheitsverlaufes (Zunahme der Visusminderung und der CNV-Größe, Vorliegen von retinalen Blutungen) ist die photodynamische Therapie ebenfalls zugelassen, wird aber noch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet.

Wie funktioniert die photodynamische Therapie?

Durch die photodynamische Therapie wird die CNV inaktiviert und ein Fortschreiten der Erkrankung kann verhindert werden. In einem zweistufigen Prozess wird der Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne®, Novartis), ein Porphyrinderivat, in einer Dosierung von 6 mg/m² infundiert. Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Verteporfin 15 Min. nach Beginn der Infusion mittels eines Diodenlasers. In Gegenwart von Sauerstoff bilden sich zytotoxi-

sche Produkte, die den Gefäßumbau induzieren und zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden führen. Im Gegensatz zur thermischen Laserkoagulation, bei der unmittelbar durch die Behandlung Nekrosen der Retina entstehen, wird retinales Gewebe durch die nichtthermische, photodynamische Therapie nicht geschädigt.

Die Selektivität dieser Methode beruht zum einen auf einer erhöhten Anreicherung von Verteporfin in den krankhaften Gefäßneubildungen und zum anderen in der gezielten lokalen Beleuchtung mit einer Lichtdosis, die um den Faktor 1000 unter der für die Laserkoagulation benötigten Dosis liegt.

Aufgrund ihres selektiven, nichtdestruktiven Mechanismus kann sie den Patienten auch bei gutem Visus und Vorliegen einer zentralen (subfovealen) Gefäßneubildung angeboten werden. In der Regel sind mehrere Behandlungen in Intervallen von drei Monaten erforderlich, um bei der chronischen Grunderkrankung ein komplettes Sistieren des neovaskulären Proliferationsreizes zu erreichen. Jede der photodynamischen An-

wendungen führt zu einem zunehmendem Umbau der neovaskulären Membran, deren Wachstum langsam gestoppt wird, um letztlich zu atrophieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Verteporfin ist kontraindiziert bei Patienten mit Porphyrie oder einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Verteporfin sowie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen. Patienten, die Verteporfin erhalten, werden für 48 Stunden lichtempfindlich und sollten sich in dieser Zeit direktem Sonnenlicht oder hellem künstlichen Licht nicht ungeschützt aussetzen. Eine Extravasation von Verteporfin an der Injektionsstelle kann starke Schmerzen, Entzündungen, Schwellungen und Verfärbungen verursachen. Die betroffene Stelle ist vor direktem Sonnenlicht zu schützen. Sehstörungen mit Verschwommensehen sind möglich. Infusionsbedingte Schmerzen, meist Rückenschmerzen mit Ausstrahlung, sind nicht auf Hämolyse oder allergische Reaktionen zurückzuführen. Sie verschwinden in der Regel kurz nach der Infusion.

Literatur beim Autor

*PD Dr. med. Frank Faude, Offenburg
frank.faude@klinikum-offenburg.de*

FAZIT

Mit der Etablierung der photodynamischen Therapie als einer selektiven und wenig destruktiven Lasermethode hat sich das therapeutische Konzept der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration nachhaltig verändert. Bei der photodynamischen Therapie wird durch einen nichtthermischen Laser zuvor infundiertes Verteporfin, ein Photosensibilisator, aktiviert. Es entstehen aggressive Sauerstoffmoleküle, welche die eingesprossenen Gefäße angreifen und zerstören. Aufgrund der geringen Invasivität und der guten Verträglichkeit ist die Anwendung bei den zumeist älteren Patienten risikoarm. Nachteilig bleibt der hohe Preis dieses Arzneimittels mit ca. 1.500 Euro pro Sitzung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der ambulanten Versorgung

Hintergrund und Methoden

Eine Bostoner Gruppe hat versucht, Anzahl, Art, Schweregrad und Vermeidbarkeit von UAW in der ambulanten Versorgung zu erfassen (1). Dazu wurden 1202 in je zwei Krankenhäusern und Arztpraxen ambulant behandelte Patienten, denen innerhalb von vier Wochen ein Arzneimittel verschrieben wurde, am Tag nach der Rezeptaustellung um Mitarbeit gebeten. An der Erhebung nahmen 661 Patienten teil. Zehn bis 14 Tage nach der Verschreibung wurden die teilnehmenden Patienten nach spezifischen Symptomen von Nebenwirkungen be-

fragt. Berichteten die Patienten bei dieser Befragung von Ereignissen, für deren Zusammenhang mit der Medikation eine Wahrscheinlichkeit von > 50 % bestand, wurden genauer strukturierte Fragen zum Zeitpunkt der Einnahme und nach sonstigen Einflüssen gestellt, ebenso ließ sich der Prüfer die Beipackzettel vorlesen. Nach drei Monaten wurden die Patienten erneut angerufen und nach ihrem Gesundheitszustand bzw. aufgetretenen Anzeichen von UAW befragt. Zu diesem Zeitpunkt sah man außerdem die Krankenakten der Teilnehmer auf evtl. früher aufgetretene UAW oder Allergien durch.

Ambulante UAW-Rate

Bei etwa einem Viertel (162) der beobachteten Patienten traten 181 UAW auf. Eine nähere Aufschlüsselung bietet Tabelle 1.

Als „schwer“ wurden solche UAW klassifiziert, die von zwei Autoren (beides Ärzte) unabhängig voneinander nach studieninternen Kriterien bewertet wurden. Grundlage hierfür war ein System aus persönlicher Einschätzung der Gutachter und verschiedenen objektivierbaren Punkten (z.B. Dosierung außerhalb des empfohle-

nen Bereichs), nicht jedoch die international bei klinischen Studien und in Pharmakovigilanzsystemen üblichen und anerkannten Kriterien. Dem deutschen Leser fällt auf, dass „sexual dysfunction“ unter „schwer“ eingeordnet wird.

Als „vermeidbar“ wurde eine UAW bezeichnet, wenn sie bei entsprechender Aufmerksamkeit sicher hätte vermieden werden können. Beispiel: Exanthem nach einem Antibiotikum, wenn Überempfindlichkeit bekannt war.

Als „zu mildern“ (oder abzuschwächen, engl. ameliorable) wurde eine UAW bezeichnet, wenn bei Beachtung der UAW Gegenmaßnahmen oder ein Medikamentenwechsel hätten helfen können, z.B. anhaltender Husten nach ACE-Hemmer.

Die am häufigsten betroffenen Stoffklassen gibt Tabelle 2 wieder. In Tabelle 3 finden sich Beispiele.

Erwähnenswert ist, dass von allen untersuchten Patientencharakteristika lediglich zwischen der Anzahl der insgesamt verordneten Arzneimittel ($1,42 \pm 0,04$ bei Patienten ohne UAW, $1,85 \pm 0,09$ bei Patienten mit UAW, MW \pm SD) und dem Auftreten von UAW ein Zusammenhang statistisch gesichert werden konnte ($p < 0,001$).

Möglichkeiten zur Verbesserung der ambulanten Arzneimittelsicherheit

166 der 181 beobachteten UAW (91,7%) wurden aufgrund der Befragung der Patienten dokumentiert, nur 50 (27,6% der UAW) wurden bei der Durchsicht der Krankenakten entdeckt, 35 (19,3% der UAW) bei beiden Verfahren.

Bei den „zu mildernden“ UAW ergaben sich die Fehler v.a. durch eine ausgebliebene Reaktion des Arztes auf Klagen (32 UAW = 62,8% dieser UAW-Gruppe), jedoch zum Teil auch, weil Patienten ihren Arzt nicht über die UAW informierten (19 UAW = 37,2% dieser UAW-Gruppe). Rund ein Drittel dieser Verschreibungsfehler wären theoretisch

durch die Verwendung moderner computergestützter Verordnungssysteme zu verhindern gewesen. Allerdings unterschieden sich in der Untersuchung die Ergebnisse in Praxen, die solche Systeme benutzten, nicht von herkömmlich ausgestatteten Einrichtungen. Dies stellte sich durch den Vergleich der Krankenhausambulanzen bzw. der Arztpraxen untereinander heraus, da jeweils eine davon ein computergestütztes System genutzt hatte.

Bewertung dieser Untersuchung aus unserer Sicht

Die Arbeit ist ein wichtiger Beitrag zum Problem der Arzneimittelsicherheit im ambulanten Bereich. Leider liegen in Deutschland kaum Daten aus systematischen Erhebungen in Praxis oder Ambulanz vor. Die Meldefrequenz von UAW an das Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) ist nach wie vor wie auch in anderen Ländern gering. Neben enorm einflussreichen Wirtschaftsinteressen wird das Auftreten von UAW immer noch viel zu häufig als Mangel an der eigenen ärztlichen Kunst missverstanden und nicht akzeptiert, dass UAW überall dort auftreten müssen, wo wirksame Medikamente angewandt werden. Partikularinteressen vermeintlich konkurrierender Berufsgruppen spielen in die Datenerhebung und -bewertung von UAW hinein.

Dass dies auch in den USA so ist, sieht man an der Tatsache, dass das ehrenwerte New England Journal of Medicine

diese Arbeit zwar abdruckte, es aber doch für notwendig hielt, den Abdruck mit einem Editorial zu verbinden, das einen glatten Verriss der Arbeit darstellt. Natürlich kann man bei der ersten Arbeit, die sich überhaupt eines solchen Problems annimmt, stets das Verfahren der Datenerhebung kritisieren bzw. die Validität oder Verallgemeinerung der UAW-Rate einer Arzneimittelgruppe in Frage stellen. Tatsächlich liegt ein Problem der Arbeit darin, dass für die Definition einer schweren UAW nicht die international üblichen Kriterien aus klinischen Studien bzw. WHO-Kriterien benutzt wurden, sondern Kriterien, die sich an aus Computern abfragbarem Wissen über Arzneimittel orientieren. Dabei bleiben die Gegebenheiten des individuellen Patienten unbeachtet, weshalb wir in unserem Krankenhaus stets die Notwendigkeit der klinisch-pharmakologischen, d.h. medizinischen Beurteilung einer einzelnen UAW betonen. Ein wichtiger Aspekt der Arbeit ist, dass die verwandten computergestützten Systeme offenbar wenig halfen. Zu hoffen ist, dass es gelingt, benutzerfreundliche Programme zu entwickeln, die zum Thema UAW und in der Frage der Interaktionen wirklich weiterhelfen. Solange aber bleibt es dabei: Der Arzt muss aufmerksam zuhören.

Literatur

1. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J et al.: Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003; 348: 1556–1564.

Tabelle 1: Bewertung der in der ambulanten Versorgung aufgetretenen UAW

(-)	n/100 Patienten
UAW insgesamt	27,4
Schweregrad	(-)
tödlich oder lebensbedrohlich	0
schwer	3,6
bedeutend	23,8
Vermeidbarkeit	(-)
unvermeidlich	16,6
zu mildern	7,7
vermeidbar	3,0
Schwer und vermeidbar bzw. zu mildern	1,7

Tabelle 2:

Die in der ambulanten Versorgung am häufigsten betroffenen Wirkstoffklassen

		UAW/100 Verordnungen
SSRI	91	19,8
Betablocker	125	12,8
ACE-Hemmer	131	11,5
NSAR	93	16,1
Kalziumantagonisten	85	13,8
Penicillin	33	21,2
Orale Glukokortikoide	21	33,3
Nicht-Opioid-Analgetika	19	31,6

Tabelle 3:

Beispiele

„Schwere“ UAW, unvermeidbare Ereignisse
Mann im mittleren Lebensalter erhält wegen einer Arthrose des Kniegelenks ein NSAR, er entwickelt ein blutendes Magengeschwür.
Älterer Patient erhält Digoxin wegen einer Herzinsuffizienz. Er beginnt zu erbrechen, obwohl Dosis und Digoxinspiegel korrekt sind.
Ein älterer Patient entwickelt nach Betablocker eine Bradykardie um 40/Min.
Vermeidbare Fälle
Ein Patient in mittlerem Lebensalter, der schon lange ein Statin einnimmt, erhält ein orales Fungistatikum und entwickelt einen Ikterus.
Fälle, bei denen die UAW hätte gemildert werden können
Mehrere Fälle von Patienten, die unter SSRI über Potenz- oder Libido-Probleme berichteten und bei denen die Ärzte nicht mit einem Medikamentenwechsel reagierten.
Ein älterer Patient, der wegen einer Herzinsuffizienz ein Schleifendiuretikum erhielt, klagte über häufigen und imperativen Harndrang. Der Arzt ging auf dieses Problem nicht ein (z.B. durch Verordnung zu anderer Tageszeit, retardiertes Präparat).
Ein Patient mittleren Alters klagte über Potenzverlust unter einem Betablocker. Der Arzt verordnete kein anderes Antihypertensivum.

FAZIT

Ein uneingeschränkter Verdienst der Arbeit von Gandhi et al. ist es, die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit des Auftretens von UAW in der ambulanten Versorgung zu lenken. Zum ersten Mal können wir sagen, dass bei etwa einem Viertel der ambulanten Patienten mit dem Auftreten von UAW zu rechnen ist. Bemerkenswert hoch ist dabei der Anteil, der durch die modernen Antidepressiva vom Typ der SSRI verursacht wird. Circa 60 % davon sind unvermeidbar, der Rest, immerhin noch etwa 40 %, kann aber vermieden oder zumindest bei rechtzeitigem Eingreifen abgeschwächt werden – ein nicht zu unterschätzendes Einsparpotential in unserem Gesundheitssystem. Der offensichtlich nach wie vor wichtigste Faktor für einen adäquaten Umgang mit UAW ist der aufmerksame Arzt. Computerprogramme, welche die Verschreibung von Arzneimitteln unterstützen, können möglicherweise helfen. Der Wert der verwendeten Programme wird allerdings durch diese Arbeit nicht belegt.

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Ekkehard Haen, Regensburg
Cand. pharm. Stefan Hupfeld,
Regensburg
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer und Spironolacton

Über die Risiken einer Kombination von ACE-Hemmern und Spironolacton haben wir mehrfach berichtet (AVP 1/2001, S. 18; AVP 1/2003, S. 33; AVP 1/2004, S. 15). Folglich bietet die nachfolgende Fallbeschreibung nichts Neues – wir erwähnen den Fall trotzdem, weil das Problem offenbar im Alltag immer wieder vergessen wird.

Folgende UAW-Meldung soll als praktisches Beispiel dienen:

Ein 72-jähriger Diabetiker wurde wegen zunehmender Schwäche und Adynamie stationär aufgenommen. Als Ursache fand sich eine symptomatische Hyperkaliämie von 8,8 mval/l (Serumkreatinin 3,25 mg/dl) mit entsprechender Verbreiterung der Kammerkomplexe im EKG. Der Patient wurde notfallmäßig dialysiert.

Was löste die Hyperkaliämie aus? Bei bekannter kompensierter Niereninsuffizi-

enz (diabetische Nephropathie) erhielt der Patient seit drei Jahren einen ACE-Hemmer (Lisinopril 5 mg). Vor zwei Jahren wurden dann zusätzlich 50 mg Spironolacton täglich angesetzt. Als weitere Medikation erhielt der Patient außerdem Digoxin (0,2 mg) und Furosemid (40 mg). Über zwischenzeitlich durchgeführte Laborkontrollen ist nichts bekannt. Das Serumkreatinin bei Aufnahme betrug 3,25 mg/dl und besserte sich vor Entlassung auf 1,73 mg/dl

(Kreatin clearance 38,5 ml/Min.). Die Ursache dieser zwischenzeitlichen Verschlechterung der Niereninsuffizienz blieb unklar. Angenommen wurde eine Exsikkose durch verminderte Flüssigkeitszufuhr unter diuretischer Therapie. Die RALES-Studie zeigte eine deutlich verminderte Sterblichkeit für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, wenn ein ACE-Hemmer durch eine niedrige Dosis Spironolacton ergänzt wurde.

Der vorliegende Fall zeigt, dass selbst bei Einhalten der Ausschlusskriterien für die RALES-Studie (Kreatinin > 2,5 mg/dl, entsprechend einer glomerulären Filtrationsrate von ca. 30 ml/Min.) die Kombination eines ACE-Hemmers mit Spironolacton eine potenziell gefährliche Therapie sein kann. Allerdings erhielt der oben genannte Patient 50 mg Spironolacton/Tag und nicht 25 mg/Tag, wie in der RALES-Studie verwendet (1).

Kürzlich wurde im BMJ eine Studie veröffentlicht, bei der insgesamt 125 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (EF

< 45 %, mittleres Serumkreatinin 118 mol/l entspr. 1,3 mg/dl) weiter untersucht wurden (2). Vor Studienbeginn erhielten 93 (74 %) eine Kaliumsubstitution, die im Verlauf (mittlerer Beobachtungszeitraum 370 Tage) bei 66 (71 %) Patienten gestoppt werden konnte. Bei immerhin 13 (10 %) dieser sehr gut überwachten Patienten (mittlere Zeit zwischen zwei Arztkontakten 22,9 Tage) stellte sich eine Hyperkaliämie > 6 mmol/l ein. Als Risikofaktoren wurden Patientenalter und Schwere der Herzinsuffizienz erkannt. Auslösender Faktor für eine zeitweise Verschlechterung der Nierenfunktion war in dieser Studie, wie auch in der täglichen Praxis oft zu beobachten, eine Exsikkose unter Diuretikamedikation. Auch diese Studie sollte darauf hinweisen, dass das Risiko der genannten Kombination nicht bagatellisiert werden darf.

Literatur

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity

and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.

2. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al.: Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. BMJ 2003; 327: 1141–1142.

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

FAZIT

Selbst bei korrekter Indikation und Beachtung der Ausschlusskriterien für den Einsatz von ACE-Hemmern und Spironolacton verlangt diese Kombination eine hohe Aufmerksamkeit des betreuenden Arztes und eine gute Kooperation des betreuten Patienten.

Photosensitivität durch Paroxetin

Eine 59-jährige Patientin wurde wegen einer Depression erfolgreich mit Paroxetin behandelt. Unter der Therapie trat Juckreiz vorwiegend an sonnenexponierten Hautarealen auf, der sich unter der Gabe oraler Antihistaminika nicht besserte. Drei Wochen nach Beginn des Pruritus kam es zu einer vesikulären und exsudativen Eruption in den dem Sonnenlicht ausgesetzten Hautbezirken (Gesicht, Nacken, Unterarme, Hände). Die von Kleidung bedeckte Haut war von dem Befall ausgespart. Sowohl mit Paroxetin in verschiedenen Verdünnungen wie auch mit dem gleichzeitig verabreichten Omeprazol durchgeführte Hauttests zeigten, dass nur die Paroxetin-Proben in Abhängigkeit von der applizierten Dosis unterschiedlich stark positiv reagierten, während es bei Omeprazol zu keiner Reaktion kam (1).

Das Gesamtverordnungsvolumen von Paroxetin lag im Jahr 2001 bei ca. 434.000 mit einem Umsatz von fast 48 Mio. Euro (2). In den Fachinformationen wird auf mögliche Photosensitivitätsreaktionen hingewiesen (3). Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich zu Paroxetin insgesamt 1281 Meldungen (Datenstand: 11.07.2003), davon beziehen sich lediglich drei auf Photosensitivität. Insgesamt sind in der Datenbank des Spontanerfassungssystems 291 Meldungen über „Photosensibilisierung“ registriert. Am häufigsten wurde ein Zusammenhang mit dem Neuroleptikum Perazin (23 Fälle), dem Antiarrhythmikum Amiodaron (12 Fälle) und dem Antiepileptikum Carbamazepin (10 Fälle) postuliert.

Literatur

1. Vilaplana J, Botey E, Lecha M et al.: Photosensitivity induced by paroxetine. Contact Dermatitis 2002; 47: 118–119.
2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2003.
3. Fachinformation zu Paroxetin-ratio-pharm® 20 mg Filmtabletten. Stand: September 2001.

Hö/JDT

FAZIT

Bei der aufgetretenen Photosensibilisierung handelt es sich offenbar um eine seltene, jedoch gesicherte UAW von Paroxetin.

Fehlende Kreuzreaktivität zwischen Sulfonamid-Antibiotika und anderen Sulfonamiden

Sulfonamid-Verbindungen haben eine große therapeutische Bedeutung. Sulfonamide sind Sulfanilamid-Derivate und enthalten eine $-SO_2-NH_2$ -Gruppe. Sie gehören pharmakologisch ganz unterschiedlichen Klassen an,

- den Diuretika (Thiazide wie Hydrochlorothiazid, Thiazidanaloga wie Xipamid, Schleifendiuretika wie Furosemid und Torasemid),
- den Sulfonylharnstoff-Antidiabetika (z. B. Glibenclamid und Glimepirid),
- den COX-2-Inhibitoren, so z. B. Celecoxib (Vioxx®) und Valdecoxib (Bextra®), sowie
- den Sulfonamiden im engeren Sinne, nicht ganz korrekt als Antibiotika bezeichnet. Diese haben eine große Bedeutung als antibakterielle Mittel, so z. B. das in Cotrimoxazol enthaltene Sulfamethoxazol und das aus Sulfasalazin (Azulfidine®, Generika) abgespaltene Sulfapyridin.

Allergische Reaktionen, zumeist Hautausschläge, kommen bei Behandlung mit Sulfonamid-Antibiotika häufig vor. Bei Patienten, die auf Sulfonamid-Antibiotika eine Reaktion hatten, werden auch andere Sulfonamide als kontraindiziert angesehen. Eine gute Datengrundlage dafür fehlt allerdings.

Deshalb wurde in einer neuen pharmakoepidemiologischen Studie untersucht, inwieweit eine vorangegangene Reaktion auf ein Sulfonamid-Antibiotikum ein Risiko für eine nachfolgende Reaktion auf ein Sulfonamid-Nichtantibiotikum darstellt (1). Dazu wurde anhand einer britischen Datenbank von Allgemeinpraxen in einer retrospektiven Kohortenstudie das Risiko allergischer Reaktionen innerhalb von 30 Tagen nach Verschreibung eines Sulfonamid-Nichtantibiotikums ermittelt. Patienten mit Hinweisen auf eine vorangegangene Überempfindlichkeit nach Verschreibung eines Sulfonamid-Antibiotikums wurden mit Patienten verglichen, bei denen keine solchen Hinweise vorlagen. Um herauszufinden, ob ein eventuelles Risiko spezifisch für eine Sulfonamid-

Kreuzreaktivität war, wurden ähnliche Analysen auch bezüglich des Gebrauchs von Penicillinen durchgeführt.

Von 969 Patienten mit einer allergischen Reaktion nach einem Sulfonamid-Antibiotikum hatten 96 (9,9%) eine allergische Reaktion, nachdem sie später ein Sulfonamid-Nichtantibiotikum erhielten. Von 19.257 Patienten ohne eine allergische Reaktion nach einem Sulfonamid-Antibiotikum hatten 315 (1,6%) eine allergische Reaktion nach einem Sulfonamid-Nichtantibiotikum (adjustierte Odds-Ratio 2,8; 95%-Konfidenzintervall 2,1–3,7). Jedoch war das Risiko allergischer Reaktionen noch größer bei Patienten, denen Penicillin verschrieben wurde und die zuvor eine Überempfindlichkeit auf ein Sulfonamid-Antibiotikum gehabt hatten, als bei Patienten ohne eine solche Vorgeschichte (adjustierte Odds-Ratio 3,9; 95%-Konfidenzintervall 3,5–4,3). Außerdem war bei den Patienten mit vorangegangener Überempfindlichkeit nach einem Sulfonamid-Antibiotikum das Risiko einer allergischen Reaktion nach einem Sulfonamid-Nichtantibiotikum niedriger als das einer allergischen Reaktion nach Verschreibung eines Penicillins (adjustierte Odds-Ratio 0,7; 95%-Konfidenzintervall 0,5–0,9). Schließlich war das Risiko einer allergischen Reaktion nach einem Sulfonamid-Nichtantibiotikum niedriger mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Antibiotika als mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen (adjustierte Odds-Ratio 0,6; 95%-Konfidenzintervall 0,5–0,8).

Celecoxib, ein selektiver Hemmstoff der Cyclooxygenase 2, enthält wie Valdecoxib (Bextra®) ebenfalls eine Sulfonamid-Gruppe. Die wichtige Frage, ob Patienten mit Sulfonamid-Überempfindlichkeit bei Einnahme von Celecoxib einem Risiko ausgesetzt sind, wird kontrovers diskutiert (2). Solange diese Frage nicht geklärt ist, bleibt es geboten, bei solchen Patienten Celecoxib zu meiden. In der

vorliegenden Arbeit konnte Celecoxib nicht berücksichtigt werden, da die Datenbank nur Patienten bis März 1999 umfasste (1).

Im Übrigen zeigt diese Studie eindrucksvoll, wie wichtig die neue Disziplin der Pharmakoepidemiologie ist. Ein begleitender Kommentar weist darauf hin, wie lange es gedauert hat: (Chlorothiazid wurde 1958 eingeführt, als Sulfonamid-Antibiotika schon zwei Dekaden bekannt waren), bis Daten aus kontrollierten Studien zur Kreuzreaktivität gewonnen wurden (3).

Literatur

1. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ et al.: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349: 1628–1635.
2. Shapiro LE, Knowles SR, Weber E et al.: Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: a pilot study. *Drug Saf* 2003; 26: 187–195.
3. Ray WA: Population-based studies of adverse drug effects. *N Engl J Med* 2003; 349: 1592–1594.

*PD Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen
klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter,
Tübingen
christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de*

FAZIT

In der vorliegenden Studie wurde eine Assoziation zwischen der Überempfindlichkeit nach Verschreibung eines Sulfonamid-Antibiotikums und einer späteren allergischen Reaktion nach Verschreibung eines Sulfonamid-Nichtantibiotikums gefunden. Jedoch beruht diese Assoziation offenbar eher auf einer Prädisposition gegenüber allergischen Reaktionen als auf einer Kreuzreaktivität zwischen Sulfonamid-Verbindungen.

Risperidon: Erhöhte Rate von zerebrovaskulären Ereignissen bei der Behandlung der Demenz

Antipsychotische Arzneimittel werden bei Demenzkranken häufig eingesetzt, zum einen in der Hoffnung, den Verlust kognitiver Fähigkeiten aufzuhalten, zum anderen zur Behebung von Verhaltensproblemen. In vier plazebokontrol-

lierten Untersuchungen, die ein bis drei Monate dauerten und mehr als 1200 Patienten mit Alzheimererkrankung oder vaskulärer Demenz umfassten, traten in der Risperidon-Gruppe zerebrale Insulte zweimal so häufig (4%) auf wie in der

Plazebogruppe (2%). Ob es sich hier um einen Gruppeneffekt der Neuroleptika handelt oder ob vielleicht eine zum Insult führende Dehydratation durch Risperidon kaschiert wurde, muss offen bleiben. **Hö**

Weiterhin in der Diskussion: Die „selektive Darm-Dekontamination“

Im Lancet wurde eine randomisierte kontrollierte Studie publiziert, die auf der Basis von 934 chirurgischen und internistischen Intensivpatienten einen günstigen Effekt der „selektiven Darm-Dekontamination“ (SDD, orale/enterale Gabe von Polymyxin B, Tobramycin, Amphotericin B sowie systemisch Cefotaxim für vier Tage) auf die Mortalität belegt (15% vs. 23% auf der Intensivstation, 24% vs. 31% im Krankenhaus, statistisch gesichert) (1).

Trotz dieses erfreulichen Ergebnisses muss auch auf potenzielle Probleme hingewiesen werden: Aus der Literatur ist bekannt, dass die SDD eine Zunahme von Infektionen mit resistenten grampositiven Keimen mit sich bringt (2–6). In der vorliegenden Arbeit wurde dies nicht beobachtet, vielmehr wurde keine Kolonisation mit Methicillin-resistenten Staphylokokken und nur fünf vs. vier Fälle einer Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken gefunden. Dies weicht von den zitierten anderen Arbeiten ab. Jedenfalls sollte immer ein sorgfältiges bakteriologisches Monitoring den Einsatz der SDD begleiten.

Auch die direkten Kosten eines wirksamen SDD-Regimes verdienen Beachtung. Insbes. in Regionen mit großer

Verbreitung resistenter grampositiver Keime (Vancomycin-resistente Enterokokken, Methicillin-resistente Staphylokokken) kann die Abwägung von Nutzen und Risiken einer SDD anders ausfallen, als es die zitierte Studie nahe legt.

Literatur

1. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L et al.: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1011–1016.
2. Ebner W, Kropec-Hubner A, Daschner FD: Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 243–247.
3. Gastinne H, Wolff M, Delatour F et al.: A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. N Engl J Med 1992; 326: 594–599.
4. Kaufhold A, Behrendt W, Krauss T et al.: Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant

Staphylococcus aureus. Lancet 1992; 339: 1411–1412.

5. Sanchez GM, Cambronero Galache JA, Lopez DJ et al.: Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 908–916.

6. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P et al.: Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. Crit Care Med 1997; 25: 63–71.

Prof. Dr. med. Volker Hempel, Konstanz
volker.hempel@klinikum-konstanz.de

FAZIT

Die Indikation zum Einsatz der „selektiven Darm-Dekontamination“ muss weiterhin kritisch gestellt werden.

Frage eines Allgemeinarztes: Brauchen wir eine fixe Kombination von Metformin und einem Glitazon (Avandamet®)?

Die wichtigsten Maßnahmen zur Bewältigung der Probleme des Typ-2-Diabetes sind die Prävention und bei manifestem Diabetes die nicht pharmakologische Basistherapie, also Schulung, Selbstkontrolle, Reduktion des Übergewichts und körperliche Aktivierung. Bekanntlich werden beim Typ-2-Diabetes die verzögerte Insulinsekretion und die Insulinresistenz als wichtigste pathogenetische Faktoren angesehen. Metformin und Thiazolidindione (Glitazone: Pioglitazon und Rosiglitazon) beeinflussen die Insulinresistenz günstig und entfalten dadurch eine antidiabetische Wirkung. Ihre Wirkmechanismen sind unterschiedlich, sodass Synergieeffekte möglich und auch tatsächlich beobachtet worden sind. Die Gabe von Glitazonen war bis vor kurzem als Monopräparat nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin zugelassen. Eine fixe Kombination wie Avandamet® (jeweils 1, 2 oder 4 mg

Rosiglitazon plus 500 mg Metformin; GlaxoSmithKline) erscheint also auf den ersten Blick nahe liegend. Dennoch ist die fixe Kombination beider Substanzen nicht zu begrüßen, und zwar aus folgenden Gründen:

– Metformin ist in Langzeitstudien mit sog. harten Endpunkten untersucht worden, und der Nutzen der Therapie ist bei adipösen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Unter Beachtung der Kontraindikationen ist Metformin bei dieser wichtigen Personengruppe Mittel der ersten Wahl. Derartige Studien fehlen sowohl für eine Monotherapie mit Glitazonen als auch für die Kombinationstherapie mit Metformin. Glitazone gelten als Mittel zweiter Wahl, die man erst einsetzen sollte, wenn die Standardtherapie ausgereizt ist. Die notwendige und maximale verträgliche Metformindosis ist individuell sehr unterschiedlich. Das

macht fixe Kombinationen fragwürdig.

– Ein weiterer Grund ist die nur teilweise Übereinstimmung der Kontraindikationen. Glitazone könnten z.B. eine latente Herzinsuffizienz manifest werden lassen und damit eine Kontraindikation des Metformins auslösen.

Prof. Dr. med. Friedrich-Arnold Gries, Neuss

FAZIT

Durch eine fixe Kombination wird das Anwendungsspektrum unübersichtlich und das Risiko für UAW größer. Mögliche Compliancevorteile (eine anstatt zwei Tabletten) können durch diese Mängel zunichte gemacht werden.

... was uns sonst noch auffiel

Stimmung, Sex und Vitamin C

Auch Sie haben sicherlich den einen oder anderen Patienten mit einer felsenfesten Diagnose – aber Ihre therapeutischen Bemühungen wollen nicht recht fruchten? Im Zweifel können Sie immer noch zum Vitamin C greifen. Schadet ja nichts und ist auch nicht so teuer! In der Literatur wird sich schon Anhalt für einen therapeutischen Effekt bei Ihrem Patienten finden. Und bei Erkältungen – da hilft's ja sicher, oder? Bekanntlich fand das auch Linus Pauling, und der war schließlich zweifacher Nobelpreisträger (1954 Chemie, 1962 Friedensnobelpreis) und ist über 90 geworden (1).

Die Literaturdatenbank PubMed des National Institut of Health (NIH) liefert mit der Suchabfrage "(vitamin C[MH] OR Ascorbic Acid[MH]) AND (randomised OR randomized) AND clinical trial" 343 Arbeiten, von denen schon eine zu Ihrem Patienten passen wird und zumindest ein positives Teilergebnis gezeigt hat. Na ja, randomisiert muss es ja nicht unbedingt sein und flugs sind es schon mehr als 1200 Arbeiten – da ist dann bestimmt was dabei (2)!

Wer hat nicht schon mal Vitamin C, sei es in physiologischen (ca. 60–100 mg)

oder Megadosen (> 1 g), zu sich genommen in der Hoffnung, eine Erkältung zu vermeiden oder die Erkältungssymptome zu mildern? Aber gibt es im harten Sinne Evidenz dafür? Nun bemühen wir die Cochrane Library zur Frage der Vitamin-C-Therapie und -Prophylaxe des gemeinen Schnupfens (Common Cold). Ergebnis: Eine prophylaktische Gabe von Megadosen vermindert nicht die Häufigkeit von Erkältungsepisoden, wie eine Metaanalyse von 15 Studien mit 6245 Patienten zeigt (3). Aber wie steht es mit der Schwere oder der Dauer einer Erkältung? Die Schwere lässt sich nicht

leicht bemessen, aber wenn man das Fernbleiben von Arbeit oder Schule wegen Krankheit als Surrogatendpunkt verwendet, so ergibt sich ein Effekt von exakt null. Allerdings wird die Dauer der Erkrankung um 0,4 (bei prophylaktischer Gabe) und um 0,5 Tage (bei therapeutischer Gabe) verkürzt. Wenn man das hochrechnet: Bei n Erkältungsepisoden pro Jahr und einer Verkürzung um 0,5 Tage (denn wir sind großzügig) sind das pro Leben... Nun, die Rechnung ist nicht schwer – abgesehen davon, dass nicht alle Menschen gleich oft erkältet sind und nicht gleich lange leben.

Auch wenn Sie niedergeschlagen sind, können Sie es mit Vitamin C versuchen, und einen besonderen Vorteil haben Sie, wenn Sie nicht mit Ihrem Sexualpartner zusammenleben und eine Frau sind. Wie eine von Stuart Brody in *Biological Psychiatry* veröffentlichte, randomisierte, plazebokontrollierte Studie an 81 Probanden ergab, dürfte Ihr Punktwert im Beck Depression Inventory Score um 1,56 Punkte sinken, wenn Sie als Frau für zwei Wochen 3000 mg Vitamin C pro Tag einnehmen (4). Besonders schön wird's allerdings erst, wenn Sie jetzt noch getrennt von Ihrem männlichen Sexualpartner wohnen: Sie dürfen sich

auf häufigeren Vaginalverkehr freuen. Nicht zunehmen werden hingegen Ihre anderen partnerbezogenen Sexualpraktiken oder weitere sexuelle Aktivitäten wie Masturbation. Wer allerdings mit seinem Partner zusammenwohnt, geht leider leer aus. Hier kommt es sogar zu einer – wenn auch nicht signifikanten – Abnahme der Frequenz des Vaginalverkehrs. Sie fragen nach einer Erklärung? Nun, hier ist sie: Nach Auffassung des Autors der Studie gibt es einen Zusammenhang mit einer Vitamin-C-induzierten Modulation von dopaminerger und noradrenerger Aktivität, der Verstärkung des inhibitorischen Effekts von Dopamin auf die Prolaktinfreisetzung und der Vermehrung der Oxytocinfreisetzung. Ist Ihnen der Zusammenhang immer noch nicht klar? Mir auch nicht. Aber der Autor muss klug sein, wenn er ausgehend von diesen Befunden die Hypothese formulieren konnte, dass Vitamin C spezifisch die Häufigkeit des Vaginalverkehrs steigert („penile-vaginal intercourse“).

So ganz überzeugt hat mich die Arbeit nicht. An entscheidenden Punkten fehlt nämlich das kleine n (z. B. die Anzahl der Probanden in den Subgruppen). Und das ist wichtig, wie mir meine Lehrer beige-

bracht haben. Aber vielleicht bin ich auch nur verstimmt, weil Vitamin C bei mir als Mann nicht wirkt und ich auch noch mit meiner Partnerin zusammenwohne...

Literatur

1. Pauling L: Ascorbic acid and the common cold: Analysis of controlled studies shows with statistical significance that this vitamin has protective power. Zugänglich über <http://profiles.nlm.nih.gov/MM/Views/Exhibit/documents/medicine.html>
2. Pubmed-Datenbank, im Internet unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/Zugriff.am:02.03.2004>
3. Douglas RM, Chalker EB, Treacy B: Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2003.
4. Brody S: High-dose ascorbic acid increases intercourse frequency and improves mood: a randomized controlled clinical trial. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 371–374.

*Dr. med. Thomas Rau, Hamburg
t.rau@uke.uni-hamburg.de*

Erratum

Therapeutische Angiogenese: Ein neues Therapieprinzip für die Claudicatio intermittens?

Erratum zu AVP Band 30, Ausgabe 3, August 2003, S. 22–23:

Durch ein Versehen sind die zwei nachfolgenden Zusätze, die von den Verfassern nicht autorisiert waren, in den Text geraten. Die Grundaussage des Artikels als Referat der TRAFFIC-Studie (*Lancet* 2002; 359: 2053–2058) wurde dadurch nicht tangiert.

1. Der Satz „Lediglich für Prostaglandin E₁ sind inzwischen Untersuchungen mit therapeutisch relevanten Verbesserun-

gen der Gehstrecke bekannt.“ war an dieser Stelle nicht vorgesehen und ist ersatzlos zu streichen.

2. Im „Fazit“ hat sich in den Text ein Zusatz „und unter Prostanoiden“ eingeschlichen. Der Satz lautet korrekt: „Insgesamt befindet sich diese Therapieform (gemeint: therapeutische Angiogenese, d. H.) noch in einem so frühen Entwicklungsstadium, dass sich Änderungen in

der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufgrund dieser Studie noch nicht ergeben, zumal die bisher so erreichten Gehstreckenveränderungen nur denjenigen entsprechen, die nach gezieltem Gehtraining auch konservativ erreicht werden.“

AVP-Redaktion

Kardiovaskuläres Risiko unter Rofecoxib: Erratum

Zu AVP Band 30, Ausgabe 3, August 2003, S. 14–15

1. Im Rahmen der o. g. Darstellung „Rofecoxib (Vioxx®) nie in Dosen höher als 25 mg/Tag“ ist möglicherweise nicht ausreichend deutlich gemacht worden, dass sich die Ausführungen nur auf die Langzeitbehandlung bezogen.

2. Nur Langzeitbehandlungen sollten laut Aussage der Arbeit von Ray et al. und laut Fachinformation Dosen von 25 mg/

Tag nicht überschreiten. Dementsprechend muss die Dosierungsangabe in beiden Tabellen lauten: Rofecoxib \leq 25 mg statt Rofecoxib $<$ 25 mg.

3. Im Rahmen einer akuten Schmerzphase können aber 50 mg/Tag gegeben werden.

Fazit: Aus der vorliegenden Studie ergibt

sich, dass Rofecoxib im Langzeiteinsatz nur in einer Dosis von max. 25 mg/Tag verordnet werden sollte, bei einer kurzfristigen Schmerzphase kann die Dosierung 50 mg/Tag betragen.

AVP-Redaktion

In eigener Sache

Zum Tod von Professor Dr. med. Ernst Wenzel

Universitätsprofessor Dr. med. Ernst Wenzel, ehemaliger Direktor der Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, verstarb am 14. Februar 2004 kurz vor Vollendung seines 69. Lebensjahres plötzlich und unerwartet in Wien.

Prof. Wenzel, 1935 in Kattowitz geboren, studierte an der Universität Wien Medizin und promovierte 1963 zum Doktor der Medizin. Es folgte die Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin und Innere Medizin. 1971 habilitierte er sich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt für das Fach „Innere Medizin“ und erwarb zudem die Teilgebietsbezeichnung „Hämatologie“ sowie die Facharztbezeichnung „Transfusionsmedizin“. Im selben Jahr wechselte Prof. Wenzel an die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule nach Aachen. Dort wurde er Leiter der Medizinischen Poliklinik und Projektleiter im Sonderforschungsbereich „Künstliche Organe“.

Im Jahre 1974 folgte er dem Ruf an die Medizinische Fakultät der Universität

des Saarlandes, wo er die neu geschaffene Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin aufbaute, der er dann mehr als 25 Jahre lang als Direktor vorstand. In diese Zeit fallen zahlreiche Forschungsaktivitäten, die große nationale und internationale Anerkennung fanden. Wissenschaftliche Schwerpunkte waren unter anderem Therapie-sicherheit, sozioökonomische Aspekte der Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Wechselwirkungen des Blutes mit künstlichen Organen, die Biochemie der Fibrinbildung und Wundheilung, die Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die Risikostratifizierung eines thromboembolischen Profils sowie die Prüfung von Plättchenfunktionen. Es resultierten weit mehr als 200 Publikationen sowie zahlreiche Kongressbeiträge im In- und Ausland als Vorsitzender oder Referent.

Neben seinen Aufgaben in Lehre und Forschung bekleidete Prof. Wenzel wichtige Funktionen in nationalen und internationalen Fachgesellschaften und war Herausgeber, Mitherausgeber oder Mitglied des wissenschaftlichen Beirates verschiedener Fachzeitschriften. So gehörte er von 1991 bis 1999 dem Vor-

stand der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) an, deren 1. Vorsitzender er von 1995 bis 1997 war. Über ein Jahrzehnt war Prof. Wenzel auch der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) besonders eng verbunden. 1990 zunächst als korrespondierendes Mitglied ernannt, wurde er 1994 zum ordentlichen Mitglied der AkdÄ berufen und war 2004 vom Vorstand der AkdÄ bereits zur Wiederberufung für eine weitere dreijährige Amtsperiode vorgeschlagen. Professor Wenzel fühlte sich den Aufgaben und Zielen der Arzneimittelkommission in besonders hohem Maße verpflichtet. Wegen seiner hohen Kompetenz und seines unermüdlichen Engagements war er ein viel gefragter Experte. Der Umfang seiner ehrenamtlichen Tätigkeit für die AkdÄ lässt sich durch die vorliegenden zahllosen Stellungnahmen und Gutachten, seine Teilnahmen an Sitzungen wie dem „Ausschuss Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“, seine Beiträge in „Arzneiverordnung in der Praxis“, „Arzneiverordnungen“ und dem „Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ nur annähernd ermessen. Prof. Wenzel legte stets großen Wert darauf, auf Symposien mit

großer Leidenschaft und dem Ausdruck der Verbundenheit die Aktivitäten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hervorzuheben und ihre Aufgaben vorzustellen. Für seine Verdienste um die berufliche Fortbildung

der Ärzte wurde Prof. Wenzel von der Bundesärztekammer mit der Ernst-von-Bergmann-Plakette ausgezeichnet.

Mit Professor Wenzel verliert die AkdÄ eine engagierte Persönlichkeit, die die

Anliegen und Aufgaben der AkdÄ uneingeschränkt gefördert und unterstützt hat. Sein stets freundliches und zuvorkommendes Wesen werden wir sehr vermissen.

JDT

Terminankündigung: Therapiesymposien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2004

In Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein und der Ärztekammer Nordrhein **im Ärztehaus, Düsseldorf**

am 27. Oktober 2004, 15.00–18.30 Uhr

und in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg und der Ärztekammer Hamburg **im Großen Saal des Ärztehauses, Hamburg**

am 3. November 2004, 15.00–18.30 Uhr

Schwerpunktt Themen

- **Therapie der arteriellen Hypertonie**
Prof. Dr. med. M. Anlauf
Krankenhaus Reinkenheide Bremerhaven
- **Therapie der Depression**
Prof. Dr. med. U. Hegerl, München
Universität München, Klinische Neurophysiologie
- **Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet**
Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke
Universität Köln, Institut für Pharmakologie

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Prof. Dr. med. R. Lasek
Prof. Dr. med. H. Berthold

Teilnahmegebühr

Kostenlos
Als Fortbildungsveranstaltung anerkannt
AIP-geeignet (zertifiziert mit 3 Punkten)

Auskunft

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Aachener Straße 233–237
50931 Köln
Tel.: 0221/4004–528
Fax: 0221/4004–539