

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.

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

## Impressum

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. 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

N.N.

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,  
Telefon: 021 74/746858, Telefax: 021 74/746859  
Druck: Meinke GmbH, Neuss

### Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2005



ARZNEIMITTELKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

## Editorial

Patientensicherheit: Schluss mit handgeschriebenen Rezepten! Seite 70

## Das aktuelle Thema

Generelle Kinderimpfung gegen Varizellen? Seite 71

## Therapie aktuell

Innovationen in der Behandlung der chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektion Seite 73

Das von Willebrand-Syndrom – Diagnostik, Therapie und Risiken in der täglichen Praxis Seite 76

Neue Arzneimittel in der Rheumatologie Seite 77

Sartane und Herzinfarkt Seite 80

Behandlung der postherpetischen Neuralgie Seite 82

Insulinaloga Seite 82

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Weisen Teedrogen der traditionellen chinesischen Medizin Qualitätsmängel auf? Seite 83

Pestwurz zur Migräneprophylaxe Seite 84

Cinacalcet (Mimpara®) – ein Fortschritt in der Behandlung des Hyperparathyreoidismus? Seite 85

Inegy® (Simvastatin + Ezetimib) Seite 86

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei welchen Arzneimitteln muss regelmäßig eine augenärztliche Kontrolle durchgeführt werden? Seite 87

Atypische Neuroleptika und das Risiko einer Hirnschämie Seite 89

## Zitate

Erhöhtes CRP – ein Hinweis auf erhöhtes Infarktisiko? Seite 90

Clopidogrel im Vergleich mit ASS/esomeprazol bei Patienten nach Ulkusblutung Seite 91

Sind Sirolimus freisetzende Stents besser als unbehandelte? Seite 92

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Immunglobuline bei Morbus Alzheimer – eine fahrlässige Irreführung Seite 92

Zahnextraktion bei Patienten unter oraler Antikoagulation Seite 93

## ... was uns sonst noch auffiel

Zum Artikel „Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren“ schrieben uns aufmerksame Leser Seite 95

## In eigener Sache

Die AkdÄ trauert um Professor Martin Wienbeck Seite 96

Erratum AVP 2/2005, Seite 43 Seite 96

## Patientensicherheit: Schluss mit handgeschriebenen Rezepten!

In Saarbrücken fand vom 19. bis 20. April 2005 der „1. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ statt, gemeinschaftlich ausgerichtet vom Klinikum Saarbrücken, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS). Die Diskussionen zur Verbesserung von Pharmakovigilanz waren über Jahrzehnte stark fokussiert auf die Erkennung und Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen bzw. -risiken. Dies war gut und wichtig, und hier ist immer noch etwas zu verbessern, auf der Seite der Ärzteschaft wie auch auf der Seite der Politik. Konkrete Vorschläge hierzu finden sich in der kürzlich in Berlin vorgestellten Deklaration der internationalen Vereinigung unabhängiger, kritischer Arzneimittelbulletins (ISDB), so z. B. des arznei-telegramms und des Arzneimittelbriefes. Aber mit der Erfassung von UAW allein ist es nicht getan, die bekannten Risiken müssen adäquat, d. h. in einer für die Ärzteschaft brauchbaren Form, mitgeteilt und die vermeidbaren Verordnungsfehler reduziert werden. Denn Verordnungsfehler – dies wurde auf dem Kongress wiederum sehr deutlich – sind eine der Hauptursachen für die hohe Zahl an jährlichen Arzneimittel-Toten und der noch viel höheren Zahl an u. U. irreversiblen Arzneimittelschäden. „Arzneitherapie ist Hochrisikomanagement“, sagte der Hauptorganisator des Kongresses, unser ordentliches Mitglied Priv.-Doz. Dr. Daniel Grandt. Die Kunst der optimierten Arzneiverordnung beinhaltet eben viele Regeln – die für den Regelfall und die für den Ausnahmefall – und für die in Klinik und Praxis tätige Ärzteschaft ist es fast unmöglich, alle diese Regeln und Empfehlungen, die vielen Gebots- und Verbotschilder auf dem Wege zur optimierten Therapie zu beachten. Aber die Außerachtlassung einer einzelnen Wechselwirkung oder einer auch nur mäßigen Niereninsuffizienz, d. h. die Vernachlässigung

des individuellen Risikoprofils, kann zu schwerer Schädigung oder dem Tod des uns anvertrauten Patienten führen. Über Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement wird in der Ärzteschaft seit Jahren viel geredet. Was aber wird tatsächlich getan? Jedes Qualitätsmanagement im Bereich der Therapie muss mit der selbstkritischen Evaluation der Fehlerquellen beginnen, und diese betreffen zum einen die Arzneimittelverordnung und zum anderen, insbesondere im Krankenhaus, die Art und Weise, wie das verordnete Medikament in den Kranken gelangt – oder nicht gelangt.

Deshalb hat der Saarbrückener Kongress erhebliches Interesse in den Medien gefunden.

Er war in der Tat ein bedeutsames Ereignis in der langen Geschichte der Bemühungen um die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland und in Europa, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Zum ersten Mal haben AkdÄ und BMGS zusammen mit einem Klinikum eine Veranstaltung bestritten, was das gemeinsame Interesse von Politik und Ärzteschaft an der Verbesserung der Patientensicherheit in diesem Lande unterstreicht.
2. Der Kongress war nicht von pharmazeutischen Unternehmen unterstützt und wurde dennoch sehr gut besucht.
3. Das große Interesse der Teilnehmer war umso bemerkenswerter, als alle Themen der Arzneimittelsicherheit galten und keinerlei produktbezogene Vorträge gehalten wurden.
4. Es fand eine offene und selbstkritische Diskussion von ärztlichen Fehlern statt, die aber nicht anklagend diskutiert, sondern als größtenteils vermeid-

bare Systemfehler interpretiert wurden (1).

5. Der Kongress stand im zeitlichen Kontext anderer Aktivitäten zur Verbesserung der Patientensicherheit: dem Beginn einer entsprechenden Diskussion unter den deutschen Chirurgen (Staatssekretär Schröder begrüßte in seiner Eröffnungsrede ausdrücklich den Anstoß dieser Diskussion durch den derzeitigen Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als mutigen Schritt in die richtige Richtung) und der kürzlich erfolgten Gründung des Aktionsbündnisses Patientensicherheit (Vorsitzender: Prof. Dr. Matthias Schrappe, Marburg).

Arzneimittel einzunehmen ist gemessen an der jährlichen Zahl der Arzneimittel-Geschädigten und Arzneimittel-Toten deutlich gefährlicher als Autofahren oder gar Fliegen. Während aber seit langer Zeit z. B. im Bereich der Verkehrssicherheit alles getan wird, um Fliegen oder Autofahren noch sicherer zu machen, geschieht die Arzneiverordnung praktisch wie vor 100 Jahren. Es kann aber auch nach den Vorträgen und Posterbeiträgen des Saarbrückener Kongresses kein Zweifel bestehen: Eine entscheidende Ursache von Arzneimittelschäden sind Verordnungsfehler, wie z. B. die Nichtbeachtung notwendiger Dosisänderungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen. Es handelt sich also um vermeidbare Fehler.

Eine zweite Quelle von Fehlern bei der Arzneimitteltherapie betrifft den Weg des Arzneimittels vom Ausschreiben eines Rezeptes oder der entsprechenden ärztlichen Anordnung im Krankenhaus bis zur Anwendung durch den oder am Patienten. Auch hier haben Studien gezeigt, dass auf diesem Weg die verschiedensten Fehlerquellen lauern: Missverständnisse durch unleserliche Rezepte,

unklare Anordnungen, Übermittlungsfehler bei Schichtwechsel im Krankenhaus, Verwechslung äußerlich ähnlich aussehender Medikamente durch das Pflegepersonal, unzureichende Information des Patienten und dadurch erschwerte Mitarbeit des Patienten bei der Verhinderung von Fehlern.

Im Bereich der Flug- oder Autosicherheit ist es längst üblich geworden, die Arbeit des Piloten und Autofahrers systematisch auf die Möglichkeiten von Bedienungsfehlern zu untersuchen und daraus Maßnahmen zur vorbeugenden Fehlervermeidung zu entwickeln. Checklisten vor dem Abflug, Double-Cross-Check der Instrumente, Automatisierung von Vorgängen, welche die notwendige Aufmerksamkeit des Piloten oder Verkehrsteilnehmers beeinträchtigen könnten, automatische Warnhinweise bei Abweichungen von technischen Sollwerten haben die Verkehrssicherheit nachweisbar gesteigert.

Entsprechende Strategien zur Erhöhung der Sicherheit bei der Arzneiverordnung und -anwendung sind in den vergangenen Jahren in verschiedenen

Ländern entwickelt und erprobt worden und wurden auf dem Kongress vorgestellt. Dazu gehören zum einen intelligente computerassistierte Verordnungs-systeme wie das von D. Grandt vorgestellte RpDoc oder das von W.E. Haefeli, Heidelberg, entwickelte System zur Dosisoptimierung ([www.dosing.de](http://www.dosing.de)). Es muss einschränkend gesagt werden, dass es aufwendiger Vorarbeiten bedarf, um die vorhandenen Erkenntnisse, z. B. zu Wechselwirkungen, in eine Datenbankgeeignete kompakte Form zu bringen, so dass dem Arzt daraus nicht eine zeitraubende zusätzliche Belastung, sondern eine echte Hilfe erwächst.

Ein entscheidender Schritt zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit dürfte in Verbindung mit einer derartigen Verordnungssoftware die Einführung der elektronischen Gesundheitskarte werden, sofern sich darauf, wie von der AkdÄ vorgeschlagen, die relevanten medizinischen Daten befinden (2). Weitere wichtige Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Krankenhaus stellen so genannte „Unit-dose-Systeme“ dar, bei der die jeweils angeordnete Medikation von Robotern für

jeden einzelnen Patienten und jeden Einnahmezustand getrennt verpackt werden. Fundamentale Vorbedingung für derartige Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit ist es, dass in Praxis und Krankenhaus nur noch elektronisch verordnet wird. Schluss also mit dem mittelalterlichen handgeschriebenen Rezept!

## Literatur

1. Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B: Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102: A509–515.

2. Grandt D, Müller-Oerlinghausen B: Elektronische Gesundheitskarte: Anforderungen an die medizinischen Daten. Deutsches Ärzteblatt 2004; 101: A2102–2105.

*Prof. Dr. med. Bruno  
Müller-Oerlinghausen, Berlin  
[bmoe@zedat.fu-berlin.de](mailto:bmoe@zedat.fu-berlin.de)*

## Das aktuelle Thema

### Generelle Kinderimpfung gegen Varizellen?

Im Juli 2004 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut die Empfehlung ausgesprochen, alle Kinder in Deutschland gegen Varizellen zu impfen (1; 2). Sie folgt damit dem Rat der WHO, die 1998 allen wohlhabenden Ländern nahe gelegt hat, die generelle Kinderimpfung gegen Varizellen einzuführen. Immerhin wird der Lebendvirus-Impfstoff seit Mitte der 70er Jahre in Japan und Südkorea erfolgreich eingesetzt und hat inzwischen weltweit – seit 1996 in den USA als generelle Kinderimpfung – starke Verbreitung gefunden und günstige Erfahrungen gebracht. In der Bundesrepublik war die Varizellenimpfung bislang eine Indikationsimp-

fung. Zu den Risikogruppen, für die eine Impfung empfohlen wurde, gehören neben ungeimpften Jugendlichen mit leerer Varizellenanamnese seronegative Patienten mit Leukämie und anderen onkologischen Erkrankungen, seronegative Patienten unter bzw. vor immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation, seronegative Frauen mit Kinderwunsch sowie empfängliche Patienten mit schwerer Neurodermitis und empfängliche Personen mit engem Kontakt zu den genannten Risikopersonen. An dieser Empfehlung wird sich nichts ändern, obwohl es allgemein bekannt ist, dass eine Indikationsimpfung nicht in der Lage ist, die Morbidität zu senken

und die Erregerzirkulation zu reduzieren bzw. schließlich ganz zu unterbinden. Um so wünschenswerter ist es, schnell eine hohe Durchimpfungsrate bei gesunden Kindern zu erlangen. Am Beispiel der USA erkennt man den Effekt einer hohen Impftrate bei Kindern an der eindeutig nachzuweisenden Herdimmunität (3; 4).

### Warum hat sich die STIKO entschlossen, eine allgemeine Kinderimpfung gegen Varizellen zu empfehlen?

Es sind im Wesentlichen drei Gründe, die für diese STIKO-Entscheidung maßgeblich gewesen sind:

1. Die Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion ist – auch wenn sie häufig im frühen Kindesalter blande verläuft – nicht als eine harmlose Kinderkrankheit anzusehen. Sie kann – wie nationale und internationale Studien der letzten Jahre gezeigt haben – nicht nur bei Risikopersonen mit einem schwachen Immunsystem, sondern auch bei immunkompetenten Personen aller Altersgruppen – vorwiegend Erwachsenen, aber auch Kindern – einen komplizierten Verlauf nehmen. In diesem Zusammenhang ist außer an sekundäre, bakteriell-eitrige Hautinfektionen mit narbiger Abheilung an zentralnervöse (Zerebellitis, Enzephalitis) und pulmonale (Pneumonie) Komplikationen zu denken. Auch die Windpockenerkrankung von Schwangeren stellt nicht nur für die Mutter, sondern besonders für das ungeborene oder neugeborene Kind eine Gefahr dar.

2. Durch eine generelle Kinderimpfung gelingt es nachweislich, die Morbidität zu senken. Windpocken sind die häufigste impfpräventable Erkrankung im Kindesalter überhaupt. In Deutschland rechnet man mit der Erkrankung eines fast kompletten Geburtsjahrgangs, das sind jährlich rund 750.000 Kinder. Nur ca. 4% der Bevölkerung infizieren sich nicht und bleiben im Erwachsenenalter empfänglich, ein Risiko für eine späte Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion, die in aller Regel schwerer verläuft als im Kindesalter. Mit der impfbedingten Reduktion der Morbidität kann mit günstigen Folgeeffekten gerechnet werden:

- Die Zahl der Kranken, der Komplikationen und der Todesfälle nimmt ab.
- Die Zahl der Ansteckungsquellen nimmt ab.
- Die Gefährdung der Risikopersonen durch das VZ-Virus wird geringer.
- Die Zirkulation des VZ-Virus geht zurück.

3. Eine Kosten-Nutzen-Analyse zugunsten der empfohlenen Impfstrategie ist gegenüber der medizinisch-ethischen Begründung zwar zweitrangig, in unserer finanzorientierten Zeit jedoch auch wichtig. Zu dieser Frage gibt es Hochrechnungen aus verschiedenen Ländern, die sämtlich zu dem Ergebnis gelangen, dass die generelle Kinderimp-

fung eine ökonomisch rationelle Präventivmaßnahme sei. Es werden sowohl direkte Kosten einer ambulanten oder stationären Behandlung als auch indirekte Kosten durch Ausfallzeiten Erziehungsberechtigter für ihre kranken Kinder eingespart.

### Welche Fragen begleiten eine generelle Kinderimpfung gegen Varizellen?

Es gibt eine Reihe von Fragen im Zusammenhang mit einer allgemeinen Kinderimpfung, die teilweise theoretisch durch Simulationsmodelle, teilweise aus mehrjährigen Erfahrungen der USA mit ihrer seit 1996 eingeführten Kinderimpfung beantwortet werden können.

#### 1. Welche Auswirkungen wird eine generelle Kinderimpfung auf die Epidemiologie der Varizellen haben?

Die nachweisliche Reduktion der Morbidität wird die Anzahl der Kontakte mit kontagiösen Patienten und damit die Gefährdung von empfänglichen Risiko- und Hochrisikopersonen verringern. Durch den Wegfall des „natürlichen Boosters“ wäre jedoch auch eine Abnahme der natürlich erworbenen Immunität denkbar, die zu einer Erhöhung des Zosterrisikos führen könnte. In der etwa 8-jährigen Erfahrung der USA konnte jedoch ein solcher Effekt bisher nicht registriert werden.

Eine unzureichende Durchimpfung von Kindern (< 70%) könnte zu einer Erhöhung des durchschnittlichen Erkrankungsalters Ungeimpfter führen. Dies wäre bedenklich, wenn die absoluten Erkrankungszahlen in den höheren Altersgruppen stiegen, denn im Jugend- und Erwachsenenalter verlaufen VZV-Infektionen erfahrungsgemäß schwerer und komplizierter als im Kindesalter. Eine solche Altersverschiebung wurde in den USA bisher allerdings nicht beobachtet. Im Gegenteil: Durch konsequente Umsetzung des Impfprogramms in den USA konnten die Morbidität und Mortalität bzw. Letalität in allen Altersgruppen gesenkt werden (4).

Nach den Erfahrungen aus den USA weisen Geimpfte ein geringeres Risiko auf, später an Zoster zu erkranken als Ungeimpfte. Außerdem verläuft ein durch das Impfvirus ausgelöster Zoster im Vergleich zum Wildvirus leichter. Derzeit ist es allerdings nicht möglich, den Einfluss einer generellen Varizellen-Impfung im Kindesalter auf die Zosterinzidenz zu quantifizieren. Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es noch weiterer Daten.

#### 2. Wie ist die Sicherheit der Varizellenimpfstoffe zu beurteilen?

In Deutschland befinden sich zwei zugelassene Impfstoffe im Handel (5; 6) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Varizella-Impfstoffe in Deutschland [attenuierte Lebendviren]

Varilrix®	Varivax®
2000 PFU (plaque-forming units)	mindestens 1350 PFU
Humanalbumin	hydrolysierte Gelatine
Framycetin in Spuren	Neomycin in Spuren

Sie sind als gut verträglich zu bezeichnen. Gelegentlich kommt es ein bis zwei Wochen nach der Impfung zu einer vorübergehenden Erhöhung der Körpertemperatur (selten > 39° C) und zu Unpässlichkeit. In etwa 3% ist mit vereinzelten Effloreszenzen zu rechnen, die nach etwa einer Woche spontan abheilen. In den Bläschen können Impfviren nachgewiesen werden, die sich von Wildviren differenzieren lassen. Man spricht in diesen Fällen von „Impfvarizellen“. Eine Übertragung des Impfvirus auf Kontaktpersonen ist extrem selten. Aus dem US-amerikanischen Impfprogramm sind seit 1996 drei Fälle auf über 40 Millionen Impfdosen dokumentiert.

#### 3. Wie ist die Wirksamkeit der Varizellenimpfstoffe zu beurteilen?

Eine Impfdosis beantworten Kinder bis zum 13. Geburtstag in etwa 98% mit einer Serokonversion. Ab einem Alter von 13 Jahren sind zwei Impfdosen im Abstand von 4–8 Wochen erforderlich, um eine ausreichende Immunität zu erzeugen. Auch Kinder mit einem funkti-

ongeminderten Immunsystem bedürfen zweier Impfdosen. Fallkontrollstudien zeigen, dass die Impfung mehr als 95 % der Geimpften vor schweren Varizellen schützt und dass sie bei 70 – 90 % den Ausbruch einer Erkrankung vollständig verhindert. Bei ungeimpften Personen mit negativer Varizellen-Anamnese und Kontakt zu Risikopersonen wird eine postexpositionelle Impfung innerhalb von 5 Tagen nach Exposition empfohlen. Die bisherigen internationalen Erfahrungen in Japan, Südkorea und USA sprechen für einen lang anhaltenden Impfschutz von mindestens 20 Jahren.

## Literatur

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2004. Epidemiologisches Bulletin 2004: 235–250.
2. Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung: Epidemiologisches Bulletin 2004: 421–423.

3. Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al.: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. JAMA 2002; 287: 606–611.

4. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 2005; 352: 450–458.

5. Fachinformation zu Varilrix® (Stand 07/2001).

6. Fachinformation zu Varivax® (Stand 06/2004).

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

## FAZIT

Windpocken sind die häufigste impfpräventable Erkrankung. Das Varizella-Zoster-Virus bleibt nach einer Primärinfektion lebenslang latent, um im Alter bzw. bei Nachlassen der Immunität als Zoster – u. U. mit unerträglicher postzosterischer Neuralgie – in Erscheinung zu treten. Die Einführung einer generellen Kinderimpfung gegen Varizellen wurde bereits 1998 von der WHO für alle Länder, die sich dies leisten können, empfohlen.

Seit 1996 werden in den USA alle Kinder gegen Varizellen geimpft. Dies hat zu einer dramatischen Reduktion der Morbidität und der Mortalität bzw. Letalität geführt. Ziele der generellen Kinderimpfung in Deutschland sind Verminderung der Varizelleninzidenz, Herdimmunität mit Verringerung der Ansteckungsgefahr von Risikopatienten und letztlich Elimination der Varizellen.

## Therapie aktuell

# Innovationen in der Behandlung der chronischen Hepatitis B Virus (HBV) Infektion

Trotz der seit 1995 bestehenden allgemeinen Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche erkranken in Deutschland pro Jahr ca. 5.000–10.000 Patienten neu an einer Hepatitis B Virus (HBV) Infektion. Man geht von etwa 500.000 Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion in Deutschland aus, definiert als Viruspersistenz mit begleitender Leberzellschädigung über einen Zeitraum von länger als sechs Monaten. Die chronische Verlaufsform (ca. 5 % bei Infektion im Erwachsenenalter, ca. 90 % bei Infektion im Säuglingsalter) kann in etwa 30 % der Fälle zur Leberzirrhose mit Komplikationen wie portaler Hypertension oder Dekompensation der Leberfunktion sowie zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms führen.

### Indikation zur Therapie bei chronischer Hepatitis B

Der klinische Verlauf einer chronischen HBV-Infektion ist variabel, die Indikation zur Therapie muss daher individuell anhand klinischer, biochemischer, virologischer und ggf. histologischer Befunde gestellt werden. Eine chronische Hepatitis B sollte antiviral behandelt werden, wenn

- die Transaminasen erhöht sind,
- histologisch zumindest mäßiggradige entzündliche Veränderungen und evtl. fibrotische Veränderungen im Lebergewebe vorliegen

– und wenn im Serum relevante Mengen an HBV-DNA ( $> 10^4$ – $10^5$  Kopien/ml) nachweisbar sind (hochreplikative Hepatitis B).

Auch wenn bereits Komplikationen wie deutliche Fibrose oder Leberzirrhose vorliegen, ist eine Therapie indiziert. Bei Patienten mit hoher Virämie und normalen Transaminasen („Immuntoleranz“) und bei HBsAg-negativen Patienten mit niedriger Virämie und nicht oder nur gering erhöhten Transaminasen (niedrig-replikativ) ist eine Therapie nicht erforderlich. Bei diesen Patienten sollten regelmäßige Transaminasenkontrollen erfolgen und ggf. die Therapieindikation erneut geprüft werden (1).

## Therapeutische Optionen bei chronischer Hepatitis B

Für die Therapie der chronischen Hepatitis B sind in Deutschland derzeit Interferon alfa-2a/2b (IFN), Lamivudin (3'-Thiacytidin, ein orales Nukleosid-Analogon) und Adefovir (orales Nukleotid-Analogon von Adenosin-Monophosphat) zugelassen (Tabelle 1) (1).

allerdings negative IFN-Prognosekriterien wie z. B. lange Verläufe mit evtl. perinatal erworbener Infektion, fortgeschrittene Zirrhose (Child B oder C), hohe HBV-Viruslast bei relativ niedrigen Transaminasen vor, kann primär ein orales Nukleos(t)idanalogen zum Einsatz kommen. Das Fehlen von HBeAg ist ebenfalls mit einem reduzierten Ansprechen auf Interferon assoziiert. Die Kos-

einer Vielzahl von Nebenwirkungen behaftet. Daher sollten Patienten während einer Interferontherapie unter engmaschiger fachärztlicher Kontrolle (inkl. regelmäßiger Blutbild- und anderer Laborwertkontrollen) stehen. Die häufigste Nebenwirkung ist die dosisabhängige grippeähnliche Symptomatik, die aus Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gelenk- und Gliederschmerzen besteht.

Tabelle 1: Therapeutische Optionen bei chronischer Hepatitis B

		Interferon alfa	Lamivudin	Adefovir
Dauer der Therapie:	HBeAg +	4–6 Monate	> 1 Jahr	> 1 Jahr
	HBeAg –	1 Jahr	>> 1 Jahr	>> 1 Jahr
Ansprechrate*		15–50 % (dauerhaft!)	hoch, aber oft nicht dauerhaft	hoch, aber oft nicht dauerhaft
Medikamentenresistenz		keine	~15–20%/Jahr	sehr niedrig
Dosierung		5 MIU/Tag oder 3 x 5–10 MIU/Woche	100 mg/Tag	10 mg/Tag
Applikationsweg		s.c.	p.o.	p.o.
Nebenwirkungen		viele (vgl. Text)	gering	potentiell nephrotoxisch
Kontraindikationen		viele, u. a. Autoimmunerkrankungen, dekompensierte Zirrhose	kaum	schwere Niereninsuffizienz
Therapiekosten pro Monat (ca., Euro)		1000–2000**	120	630

\* Ansprechraten sind für die einzelnen Substanzen teilweise unterschiedlich definiert; biochemische (Transaminasennormalisierung), virologische (HBsAg/HBeAg-Verlust, HBV-DNA Negativität) oder histologische Kriterien (Entzündungs-/Fibroreaktivität) existieren.

\*\* Ein erstes pegyliertes Interferon mit verlängerter Halbwertszeit (Applikation: 1 Inj./Woche s.c.) und evtl. verbesserter Ansprechrate wurde für diese Indikation gerade zugelassen; Therapiekosten ca. 1200 Euro/Monat. MIU: million international units

Anfang des Jahres 2005 wurde das Anwendungsgebiet eines pegylierten Interferons (PEG-IFN) um die Indikation chronische Hepatitis B erweitert. Weitere Medikamente wie Famciclovir, Tenofovir oder Emtricitabin sind verfügbar, aber noch nicht für diese Indikation zugelassen.

### Interferone

Für die Beurteilung der Effektivität einer möglichen Interferontherapie (Interferon alfa-2a: Roferon® – A, Fa. Roche, Interferon alfa-2b: IntronA, Fa. Essex Pharma) existieren sogenannte Prognosefaktoren. Bei Patienten mit positiven Prognosekriterien wie z. B. kurzer Infektionsverlauf, hohe Transaminasen (GPT/ALT > 5fach der Norm) bei mäßiger HBV-DNA (< 200 pg/ml) ist in der Regel, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Interferontherapie indiziert (Tabelle 2). Die Erfolgchancen belaufen sich dann auf über 40%. Liegen

ten einer Interferontherapie (3 x 9–10 Mio. I.E./Woche oder 5–6 Mio. I.E./Tag s.c. über 4–6 Monate) liegen bei ca. 1000–2000 Euro/Monat. Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis B sprechen insgesamt zwar schlechter auf Interferon an, hier lassen sich aber bei längerer Therapie, z. B. 3 x 5–6 Mio. I.E./Woche über 12 Monate, Langzeitremissionen erzielen (2). Vor der Behandlung mit IFN muss unbedingt eine Vielzahl von relativen und absoluten Kontraindikationen beachtet werden (1; 2). Absolute Kontraindikationen sind beispielsweise die Diagnose einer Autoimmunerkrankung (z. B. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis), Depressionen, schwere bakterielle Infektionen oder aber auch eine dekompensierte Leberzirrhose (Child B oder C), Drogen- und Alkoholabhängigkeit.

Abgesehen von den hohen Kosten und der zwingend parenteralen Applikation, ist der Einsatz von Interferon alfa mit

Eine ausgeprägte Symptomatik besteht häufig nur zu Beginn der Therapie. Die Beschwerden können durch die abendliche Gabe von Interferon und durch die begleitende Medikation von Paracetamol gemindert werden. Ernsthafte Nebenwirkungen stellen besonders psychiatrische Komplikationen (Depression, Suizidalität), Blutbildstörungen (Thrombozytopenie, Neutropenie), die Dekompensation der evtl. bereits eingeschränkten Leberfunktion, therapieinduzierte Autoimmunerkrankungen (mit z. B. Hyperthyreose) oder eine Retinopathie dar. Stellen sich diese Nebenwirkungen ein, muss eine Reduktion oder ein Absetzen der Therapie erwogen werden (2).

Für neue Polyethylenglykol-modifizierte Interferone (PEG-IFN, z. B. PEG-IFN alfa-2a, Pegasys®, Fa. Roche, PEG-IFN alfa-2b, Peginteron®, Fa. Essex Pharma) sind in jüngster Zeit große Studien veröffentlicht worden, die die Effektivität

dieser Interferone für die chronische Hepatitis B und wahrscheinlich auch einen Vorteil gegenüber Standardinterferonen zeigen (Kosten: ca. 1200 Euro/Monat) (3; 4). Insbesondere für HBeAg-negative Patienten zeigte sich eine verbesserte Ansprechrate für PEG-IFN alfa-2a gegenüber einer Lamivudin-Therapie (4). Die Überlegenheit einer möglichen Kombinationstherapie ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht geklärt. Zurzeit gibt es aber noch keine abschließenden Konsensus-Empfehlungen für den Einsatz pegylierter Interferone bei der HBV-Infektion (1).

## Lamivudin und Adefovir

Als oral applizierbare Arzneimittel stehen derzeit zwei Präparate zur Verfügung, die das Umschreiben der viralen prägenomischen RNA in DNA hemmen und damit die HBV-Replikation unmittelbar blockieren. Bereits seit 1999 ist Lamivudin (Zeffix®, 100 mg/Tag) zugelassen, seit 2003 Adefovir (Hepsera®, 10 mg/Tag). Beide Substanzen sind gut verträglich und hemmen effektiv die HBV-Replikation, auch bei bereits fortgeschrittenem Leberumbau (Child B oder C). Dies führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einer wirksamen Reduzierung der entzündlichen Aktivität (biochemisch und histologisch). Die Dauer der Behandlung ist noch nicht abschließend geklärt (Tabelle 2). Bei HBeAg-positiven Patienten kommt es unter der Therapie mit Nukleos(t)idanaloga nach einem Jahr Therapie bei 10–20% zu einer HBeAg/antiHBe-Serokonversion. Eine längere Therapiedauer erhöht diese Rate. Bei nicht perinatal erworbener Infektion kann bei initial HBeAg-positiven Patienten versucht werden, die Therapie mit Nukleos(t)idanaloga sechs Monate nach HBe-Serokonversion abzusetzen. Patienten mit einer hoch-replikativen HBeAg-negativen chronischen HBV-Infektion sprechen auf Nukleos(t)idanaloga regelhaft sehr gut an, die dauerhaften virologischen Ansprechraten nach Absetzen der Therapie sind allerdings niedrig ( $\leq 10\%$ ). Daher ist aktuell davon auszugehen, dass Patienten mit HBeAg negativer Hepatitis B und/oder fortgeschrittenem Leberumbau langfristig behandelt werden müssen (1).

Ein entscheidender Nachteil der Lamivudin-Therapie ist die Resistenzentwicklung des Virus unter Therapie. Hierfür ist eine Mutation im sogenannten YMDD-Motiv des Polymerasegens verantwortlich (5). Innerhalb des ersten Jahres treten unter Therapie bei etwa 10–20% der Patienten Lamivudin-resistente Stämme im Serum auf. Nach 3 Jahren weisen etwa 50% der behandelten Patienten einen resistenten Virusstamm unter Lamivudin auf, was zu einem Wiederanstieg der entzündlichen Aktivität führen kann (5).

Für Adefovir sind bisher nur Einzelfälle resistenter HBV-Mutanten bekannt ( $< 2\%$  pro Jahr bei zwei Jahren Therapie), und Adefovir ist insbesondere auch gegenüber YMDD-Mutanten wirksam. Aufgrund der günstigen Resistenzlage kann Adefovir auch primär zur Therapie der chronischen HBV-Infektion eingesetzt werden und ist erste Wahl bei Auftreten von Lamivudin-resistenten Mutanten (Tabelle 2) (1).

Tabelle 2: Aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. IFN: Interferon alfa, LMV: Lamivudin, ADV: Adefovir

Virologie	Lebererkrankung	Behandlungsoption(en)
HBeAg +/-	ALT normal	Keine Behandlung indiziert. Regelmäßige Kontrollen erforderlich!
HBeAg +	ALT erhöht	IFN ist 1. Wahl; bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen: LMV oder ADV (bei LMV-Resistenz: ADV)
HBeAg – HBV DNA +	ALT erhöht	Möglich sind IFN über 1 Jahr, LMV oder ADV. Langzeittherapie erforderlich. Kontrolle von HBV DNA (bei LMV-Resistenz: ADV)
HBeAg +/-	Leberzirrhose	<i>Kompensiert:</i> IFN möglich (engmaschige Kontrollen!), LMV (sicher) oder ADV (sicher) <i>Dekompensiert:</i> LMV oder ADV, Evaluation für Lebertransplantation! (bei LMV-Resistenz: ADV)

Allerdings ist neben den höheren Kosten (monatliche Therapiekosten ca. 120 Euro für Lamivudin, ca. 630 Euro für Adefovir) zu beachten, dass unter Adefovir ein Risiko für (reversible) Nierenfunktionsstörungen besteht, sodass die Nierenfunktion während der Therapie (Kreatinin, Phosphat) kontrolliert werden sollte.

Neben Lamivudin und Adefovir befinden sich weitere Nukleosid-Analoga (z. B. Entecavir, Tenofovir etc.) in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung, so-

dass für die Zukunft mit weiteren Therapieoptionen zu rechnen ist. Weder die Kombination aus Interferon plus Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga noch die Kombination zweier Nukleotid- oder Nukleosid-Analoga hat bislang eine verbesserte dauerhafte antivirale Wirksamkeit gezeigt. Die Kombination von Lamivudin und Adefovir kann aufgrund fehlender Kreuzresistenz im Einzelfall bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder nach Lebertransplantation diskutiert werden. Zukünftig erscheint es möglich, dass Kombinationstherapien die Resistenzentwicklung reduzieren und die Ansprechraten – analog zu den Erfahrungen bei der HIV-Infektion – erhöhen. Weitere Studien müssen diese wichtige Frage klären.

Aktuelle Therapieempfehlungen sowie Informationen über laufende Studien sind im Internet über das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) unter der Adresse [www.kompetenznetz-hepatitis.de](http://www.kompetenznetz-hepatitis.de) abrufbar.

Die Indikationsstellung und Therapieüberwachung dieser nicht einfachen und zugleich sehr teuren Therapie setzen eine Zusammenarbeit von hepatologischem Zentrum und Praktikern voraus.

## Literatur

1. Manns M, Wedemeyer H, Meyer S et al.: Leitlinie: Diagnostik, Verlauf und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Ge-

sellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Hepatitis. Z Gastroenterol 2004; 42: 677–678.

2. Trautwein C, Tacke F: Therapie der Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 87–89.

3. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al.: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123–129.

4. Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al.: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004; 351: 1206–1217.

5. Tacke F, Manns MP, Trautwein C: Influence of mutations in the hepatitis B virus genome on virus replication and drug resistance - implications for novel antiviral strategies. Curr Med Chem 2004; 11: 2667–2677.

berzirrhose die oralen Nukleos(t)idanaloga Lamivudin oder Adefovir eingesetzt werden. Unter Lamivudin besteht ein erhöhtes Risiko zur Selektion resistenter Virusstämme. Die Zulassung eines pegylierten Interferons zur Behandlung der chronischen Hepatitis B ist Anfang des Jahres 2005 erfolgt. Zum aktuellen Zeitpunkt sollten Kombinationstherapien bei der chronischen Hepatitis B nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

*Dr. med. Frank Tacke, PhD  
Prof. Dr. med. Christian Trautwein,  
Hannover  
trautwein.christian@mh-hannover.de*

## Das von Willebrand-Syndrom – Diagnostik, Therapie und Risiken in der täglichen Praxis

Das von Willebrand-Syndrom betrifft in milder Ausprägung etwa 1 bis 2 % der gesamten Bevölkerung und ist damit die mit Abstand häufigste angeborene Blutungsneigung (1). Aufgrund des autosomalen Vererbungstypus sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen. Der von Willebrand-Faktor erfüllt zwei wesentliche Funktionen. Im Falle einer Gefäßverletzung stellt er das entscheidende Bindeglied zwischen dem freien subendothelialen Kollagen und den Thrombozyten dar. Gewissermaßen als Klebstoff zwischen der Verletzungsstelle und den Thrombozyten ist der von Willebrand-Faktor damit ganz wesentlich an der primären Blutstillung beteiligt. Seine weitere Funktion besteht darin, den in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktor VIII zu binden und damit dessen raschen Abbau zu verhindern. Durch die Bindung des von Willebrand-Faktors an der Verletzungsstelle wird der Faktor VIII freigesetzt, um anschließend am Ort der Gefäßverletzung die Gerinnungskaskade zu aktivieren. Der von Willebrand-

Faktor transportiert den Faktor VIII förmlich zu seinem Einsatzort an der Verletzungsstelle. Sein Mangel oder seine Funktionseinschränkung führt somit sowohl zu einer Störung der Blutstillung, ähnlich einem thrombozytären Defekt, als auch zu einer Störung der Gerinnung, ähnlich der Hämophilie. Beim von Willebrand-Syndrom führt die Verminderung der Transportkapazität für Faktor VIII auch zu einem Mangel an messbarer Faktor VIII-Aktivität in der Zirkulation, sodass zur diagnostischen Abgrenzung gegenüber einer Hämophilie A immer auch die Messung des von Willebrand-Faktors erforderlich ist.

Das klinische Bild des von Willebrand-Syndroms entspricht daher sowohl dem thrombozytären Blutungstyp mit Nasenbluten oder Menorrhagien als auch dem der Gerinnungsstörung insbesondere durch postoperative Blutungen. Die Schwere der Blutung ist abhängig vom Typ des von Willebrand-Syndroms. Der mit Abstand häufigste Typ ist der autoso-

mal dominant vererbte Typ 1, der meist mit einer leichten bis mäßigen Verminderung des von Willebrand-Faktors einhergeht. Seltener ist der ebenfalls autosomal dominant vererbte Typ 2, der als Typ 2A, 2B, 2M und 2N durch unterschiedliche Funktionseinschränkungen des von Willebrand-Faktors charakterisiert ist. Sehr selten ist der autosomal rezessiv vererbte Typ 3, bei dem ein kompletter Mangel an von Willebrand-Faktor besteht und der durch eine schwere, oft auch spontane Blutungsneigung, ähnlich der einer schweren Hämophilie, gekennzeichnet ist.

Entsprechend unterschiedlich sind auch die therapeutischen Optionen. Während beim Typ 3 und in den meisten Fällen des Typ 2 eine Substitution mit einem von Willebrand-Faktor-haltigen Gerinnungskonzentrat (z. B. Haemate® HS, Wilate®) erforderlich ist (2), so kann beim Typ 1 in den allermeisten Fällen, der eigene von Willebrand-Faktor aus körpereigenen Depots (Endothelzellen, Thrombozyten,

u. a.) mobilisiert werden. Hierzu eignet sich Desmopressin, eine synthetische, vom körpereigenen ADH abgeleitete Substanz (3). Desmopressin kann, z. B. vor operativen Eingriffen intravenös (Minirin®) oder als Nasenspray (Octostim®) gegeben werden. Dies kann, falls erforderlich, über 3 bis 4 Tage in 12-stündlichen Abständen wiederholt werden. Meist reicht jedoch die einmalige Gabe unmittelbar vor dem Eingriff. Wegen einer durch Desmopressin hervorgerufenen vorübergehenden Wasserretention besteht eine Kontraindikation bei einer Neigung zu Krampfanfällen (Epilepsie) und bei manifester Herzinsuffizienz.

Für die tägliche Praxis ist von Bedeutung, Patienten mit einem von Willebrand-Syndrom zunächst einmal zu identifizieren. Richtungsweisend ist immer eine gezielte Anamnese. Insbesondere vor operativen Eingriffen im HNO- und Zahnbereich sollte nach dem Auftreten von spontanem Nasen- oder Zahnfleischbluten, Hämatomen unklarer Genese, verstärkten Periodenblutungen insbesondere bei gleichzeitigem Eisenmangel, Blutungen nach früheren operativen Eingriffen, insbesondere nach Tonsillektomie und Zahnbehandlungen, gefragt werden. Im Zweifelsfall ist die Routinediagnostik (Quick, Thrombozyten) um die Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität und des von Willebrand-Faktors zu ergänzen.

Ein großes Problem im Zusammenhang mit dem von Willebrand-Syndrom betrifft die meist unkritische Eigenmedikation mit Acetylsalicylsäure (ASS). Hierdurch wird selbst bei Patienten mit einem milden von Willebrand-Syndrom die Blutungsneigung nicht unerheblich verstärkt. Die prophylaktische Behandlung mit ASS oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel) führt ebenfalls zu einer messbaren Steigerung der Blutungsneigung, kann jedoch im Einzelfall bei Vorliegen einer klinisch relevanten Atherosklerose trotz des Vorhandenseins eines milden von Willebrand-Syndroms unter Abwägung und Aufklärung der damit verbundenen Risiken indiziert sein. Gleiches gilt für die perioperative Heparinprophylaxe im Rahmen von Eingriffen mit erhöhtem Thromboserisiko oder bei einer immobilisierenden Gipsbehandlung. Die Einnahme von ASS als „Managerpille“ oder die unkritische Eigenbehandlung etwa bei Kopfschmerzen oder grippalen Infekten ist bei mindestens 1 bis 2% der Menschen, nämlich bei denen, die von einem von Willebrand-Syndrom betroffen sind, problematisch.

### Literatur

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E: Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454-459.

2. Hanna WT, Bona RD, Zimmerman CE et al.: The use of intermediate and high purity factor VIII products in the treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71: 173-179.

3. Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-694.

*Dr. med. W. Mondorf, Frankfurt/M.  
wmondorf@web.de*

### FAZIT

Das von Willebrand-Syndrom ist mit 1 bis 2% in der Bevölkerung die häufigste angeborene Blutungsneigung. Spontanes Nasenbluten, Menorrhagien und postoperative Blutungen sind die häufigsten Leitsymptome und sollten insbesondere vor operativen Eingriffen an ein von Willebrand-Syndrom denken lassen. In einem solchen Fall, sollte die übliche präoperative Diagnostik um die Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität und des von Willebrand-Faktors ergänzt werden. Die Behandlung der milden Form des von Willebrand-Syndroms ist durch die meist einmalige präoperative Gabe von Desmopressin einfach und mit wenigen Risiken verbunden. Problematisch ist die unkritische Einnahme von Acetylsalicylsäure insbesondere in einer Dosis von über 100 mg/Tag. Wurde bei einem Patienten ein von Willebrand-Syndrom festgestellt, sollte er einen entsprechenden Notfallausweis mit sich führen.

## Neue Arzneimittel in der Rheumatologie

Auf dem Gebiet der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben sich in den letzten Jahren in der medikamentösen Therapie neue Entwicklungen ergeben. Im Folgenden wird dazu getrennt auf die drei Erkrankungen rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) und Psoriasis-Arthritis eingegangen.

### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-progrediente Erkrankung mit

einer angenommenen Prävalenz von ca. 0,8%, die unbehandelt mit einer fortschreitenden Gelenkzerstörung und Behinderung einhergeht. Im letzten Jahrzehnt geht die Tendenz zur frühen Behandlung dieser Erkrankung und zwar in den ersten 3–6 Monaten nach Symptombeginn. Dabei stehen die so genannten Basistherapeutika (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)) ganz im Vordergrund (s. Tabelle 1). Goldstandard ist das Methotrexat, das in einer Dosis von 10–20 mg an einem Tag pro Woche oral, subkutan, intramuskulär

oder intravenös gegeben wird. Bevor ein Versagen der Methotrexat-Therapie festgestellt wird, sollte die Dosis bis auf 25 mg/Woche erhöht werden, es sei denn, diese hohe Dosis wird vom Patienten nicht toleriert. Bei fehlender Wirksamkeit kann auch von der oralen Applikation auf die parenterale umgestellt werden. Hier ist eine höhere Wirksamkeit zu erwarten, da die Bioverfügbarkeit bei der oralen Gabe ca. zwischen 40 und 80% variiert. Bezüglich Nebenwirkungen und Sicherheitskontrolle siehe Tabelle 1. Eine ganz wichtige Erkenntnis aus den

zahlreichen Therapiestudien mit neuen Medikamenten aus den letzten Jahren ist, dass Methotrexat ein äußerst wirksames Therapieprinzip darstellt. Dies ist umso erfreulicher, als es sich um eine kostengünstige Behandlung handelt.

### **Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)**

In vergleichenden Studien haben Sulfasalazin in einer Dosis von 2 x 2 bis maximal 3 x 2 g/Tag und Leflunomid (Arava<sup>®</sup>, 100 mg/Tag oral in den ersten 3 Tagen, gefolgt von 10–20 mg/Tag) sich als ähnlich effektiv wie Methotrexat erwiesen. Die Therapie mit Hydroxychloroquin (200–400 mg/Tag) ist mit der geringsten Toxizität verbunden, ist aber auch weniger effektiv. Dennoch kann es durchaus bei frühen Formen als erstes Basistherapeutikum eingesetzt werden. Die parenterale Gabe mit Goldsalzen (Taufedon<sup>®</sup>), beginnend mit 10 mg intramuskulär in der 1. Woche, 25 mg in der 2. Woche und ab der 3. Woche wöchentlich 50 mg, ab ca. 6. Monat dann monatliche Injektionen, ist effektiv, wird aber wegen der höheren Nebenwirkungsrate und wegen des langsamen Wirkungseintritts heute weniger verwendet.

Oberstes Ziel in der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist die effektive Unterdrückung der Entzündung. Dazu werden auch zunehmend Kombinationstherapien eingesetzt. Hier sind zu nennen eine Dreifachtherapie aus Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, eine Dreifachtherapie aus Methotrexat, Sulfasalazin und initial bis zu 60 mg Prednisolon/Tag, eine Kombinationstherapie von Methotrexat plus Ciclosporin oder eine Kombinationstherapie von Methotrexat und Leflunomid. Die augenblickliche Diskussion, ob eine so genannte Step-up-Therapie (Hinzunahme zusätzlicher Basistherapeutika, falls eine Monotherapie nicht ausreichend effektiv ist) oder eine Step-down-Therapie (Ersttherapie bereits mit einer Kombinationstherapie und längerfristige Therapie dann mit einer Monotherapie) günstiger ist, ist zzt. noch nicht entschieden.

### **Therapie der rheumatoiden Arthritis mit sogenannten Biologika**

Zugelassen für die Therapie der rheumatoiden Arthritis sind die Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), ein Rezeptorfusionsprotein, der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab (Remicade<sup>®</sup>), der voll humanisierte monoklonale Antikörper Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) und der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra) Anakinra (Kineret<sup>®</sup>). Diese Biologika kommen bei Versagen der oben geschilderten Standardtherapie infrage und haben sich bei den ca. 10–20% der therapierefraktären Patienten als effektiv erwiesen. In der Regel sollten sie in Kombination mit Methotrexat gegeben werden, obgleich sie bei Nebenwirkungen oder Kontraindikationen für eines der konventionellen Basistherapeutika auch als Monotherapie verwendet werden können. Kürzlich sind eine Reihe von Studien publiziert worden, in denen die TNF-alpha-Blocker in Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat oder auch mit einem TNF-alpha-Blocker untersucht worden sind. Hierbei hat sich die Kombinationstherapie bezüglich klinischer Parameter als deutlich überlegen erwiesen, aber noch überzeugender war die deutliche Retardierung der radiologischen Progression unter einer solchen Kombinationstherapie. Welchen Stellenwert eine solche aggressive Frühtherapie künftighin in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis einnehmen wird, muss u.a. auch unter dem Gesichtspunkt der doch erheblichen Kosten für diese Therapie noch abgewartet werden. Anakinra (Dosierung: 100 mg/Tag s.c.) hat sich im Vergleich zu den TNF-alpha-Blockern als nicht so effektiv herausgestellt und sollte daher nur als Reservetherapie verwendet werden, wenn alle anderen Behandlungen nicht ausreichend effektiv waren.

Die möglichen Nebenwirkungen sind bei einer Therapie mit Biologika zu beachten, z. B. kann eine latente Tuberkulose reaktiviert werden. Der Patient bedarf also einer engen fachkundigen Überwachung. Bei interkurrenten Infekten soll-

ten die Biologika pausiert werden. Eine offene Frage ist die evtl. Malignombegünstigung.

### **Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)**

Auch bei dieser Erkrankung geht man von einer ähnlichen Prävalenz von 0,5–1% wie bei der rheumatoiden Arthritis aus, vor allem, wenn man die verwandten Formen aus der Gruppe der Spondyloarthritiden hinzuzählt. Die oben diskutierten Basistherapeutika sind nicht effektiv bezüglich der axialen Manifestation dieser Erkrankung. Wenn eine periphere Arthritis klinisch im Vordergrund steht, kommen jedoch vor allen Dingen Sulfasalazin, evtl. auch andere Medikamente, zum Einsatz. Für die axialen Symptome haben sich in Studien bisher nur die nichtsteroidalen Antirheumatika als effektiv erwiesen und sollten als erste Therapie in einer ausreichend hohen Dosis auch kontinuierlich bei erhöhter Krankheitsaktivität gegeben werden. Die Patienten, die trotz einer solchen Behandlung weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, sind dann durchaus Kandidaten für eine Behandlung mit TNF-alpha-Blockern. Für diese Indikation sind sowohl Infliximab als auch Etanercept zugelassen (s. Tabelle 1). Bei sonst therapierefraktären Patienten konnte in verschiedenen Studien für beide Substanzen eine Besserung der Krankheitsaktivität um mindestens die Hälfte bei 50% der Patienten festgestellt werden. Entsprechend einer internationalen Empfehlung sollte eine solche Therapie nur erwogen werden, wenn auch die Diagnose gesichert werden konnte, wenn für die axialen Manifestationen mindestens zwei nichtsteroidale Antirheumatika versagt haben (bei peripherer Arthritis sollte ein Therapiever-such mit Sulfasalazin durchgeführt worden sein), wenn der Krankheitsaktivitätsindex auf einer Skala von 0–10 mindestens 4 beträgt und wenn der behandelnde Experte (in der Regel ein Rheumatologe) auch die Indikation für diese Behandlung stellt, in der Regel basierend auf zusätzlicher Evidenz für das Vorliegen einer akuten Entzündung wie erhöhtes CRP oder akute Entzündung im MRT.

Tabelle 1: Dosierungen, empfohlene Kontrollen und relevante ernste Nebenwirkungen für ‚Disease Modifying Antirheumatic Drugs‘ und Biologika, die für die Therapie der rheumatoiden Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis und der Psoriasis-Arthritis verwendet werden

Wirkstoff	Standarddosis	Empfohlene Kontrollen/mögliche schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Methotrexat	7,5–25 mg/Woche oral, s.c., i.m. oder i.v.	BB, GPT, Gamma-GT, AP, Kreatinin Fieber, Reizhusten/Luftnot
Sulfasalazin	2 x 1 g/Tag oral	BB, GPT, AP, Kreatinin, Urinstatus Fieber, Haut
Leflunomid	20 mg/Tag oral (100 mg/Tag in den ersten 3 Tagen)	BB, GOT, GPT, Elektrolyte RR-Messung
Hydroxychloroquin (Antimalariamittel)	200–400 mg/Tag oral	BB Augenarztkontrolle 2-mal/Jahr
Goldsalze	50 mg 1 Inj./Woche im ersten 1/2 Jahr, dann 1 Inj./Monat i.m.	BB, Gamma-GT, GPT, AP, Kreatinin, Urinstatus Haut
Etanercept	2 x 25 mg/Woche s.c.	BB, GPT Infektionen, neurologische Komplikation Tuberkulosescreening nicht in der Fachinformation
Infliximab*	3–5 mg/kg als Kurzinfusion über 2 Stunden initial Woche 0, 2 und 6, dann alle 6–8 Wochen	BB, GPT Infektionen, neurologische Komplikation vor Therapie: Ausschluss einer latenten Tuberkulose (durch Rö-Thorax und Tuberkulintest)
Adalimumab	40 mg s.c. alle 2 Wochen	BB, GPT Infektionen, neurologische Komplikation vor Therapie: Ausschluss einer latenten Tuberkulose (durch Rö-Thorax und Tuberkulintest)

\* zugelassen: für rheumatoide Arthritis: 3 mg/kg alle 8 Wochen  
für ankylosierende Spondylitis: 5 mg/kg alle 6–8 Wochen  
für Psoriasis-Arthritis: 5 mg/kg alle 8 Wochen

## Psoriasis-Arthritis

Zur Wirksamkeit der konventionellen Basistherapeutika bei der Psoriasis-Arthritis gibt es im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis nur wenige und nicht sehr gute Studien. Methotrexat und Leflunomid sind für diese Indikation zugelassen. Sulfasalazin scheint ähnlich wirksam zu sein, hierfür liegt im Augenblick aber keine Zulassung vor. Dagegen ist Ciclosporin A für die Indikation Psoriasis zugelassen. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die sich als therapierefraktär auf eine konventionelle Therapie erweisen, stellen die TNF-alpha-Blocker eine wichtige neue Behandlungsoption dar. Sowohl für Etanercept als auch für Infliximab konnte ein überzeugender, etwa gleicher Effekt auf die rheumatischen Manifestationen gezeigt werden, Infliximab scheint etwas effektiver im Vergleich zu Etanercept bezüglich der Hautsymptome zu sein. Beide Substanzen sind für diese Indikation zugelassen.

## FAZIT

Die rheumatoide Arthritis sollte früh und aggressiv behandelt werden mit dem Ziel, eine weitgehende Remission in der Frühphase der Erkrankung zu erzielen. Dies ist zu 80 % auch mit konventionellen Basistherapeutika möglich, für den Rest der Patienten stellen die TNF-alpha-Blocker eine wichtige therapeutische Option dar. Die konventionellen Basistherapeutika wirken nicht so gut oder gar nicht bei der ankylosierenden Spondylitis und Psoriasis-Arthritis. Vor diesem Hintergrund stellen bei den schwe-

ren Verlaufsformen dieser Erkrankungen die TNF-alpha-Blocker oft die einzige Alternative dar. Zurzeit laufen auch eine Reihe von sozioökonomischen Untersuchungen mit der Fragestellung, ob die doch erheblichen Mehrkosten durch eine Therapie mit den TNF-alpha-Blockern in Relation gestellt werden können zu einer Reduktion der direkten und indirekten Kosten für die Erkrankung, aber auch zu einem Gewinn an Lebensqualität.

## Literatur

1. Braun J, Sieper J: Biological therapies in the spondyloarthritis--the current state. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1072–1084.
2. Dougados M, Dijkmans B, Khan M et al.: Conventional treatments for ankylo-

3. O'Dell JR: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591–2602.

Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin  
hjsieper@zedat.fu-berlin.de

# Sartane und Herzinfarkt

Mit Bezug auf die VALUE-Studie wird in einem BMJ-Editorial (1) getitelt: „Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: These drugs may increase myocardial infarction – and patients may need to be told.“ Die Studienhypothese der VALUE-Autoren (2), dass bei Hypertonikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko Valsartan dem Amlodipin bei gleichem antihypertensiven Effekt hinsichtlich der Endpunkte überlegen sei, konnte nicht verifiziert werden. So traten nach 4,2 Jahren unter Valsartan im Vergleich zu Amlodipin mehr Herzinfarkte

(4,8% bzw. 4,1%,  $p = 0,02$ ) und mehr Schlaganfälle (4,2% bzw. 3,7%,  $p = 0,08$ ) auf. Dieser Umstand veranlasste die Autoren des Editorials (1) zu einer vergleichenden Übersicht, in die auch andere Studien einbezogen wurden. Nachfolgend werden diese aufgelistet (Liste 1) und die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse anhand der Originaldaten subsumiert (Tabelle 1).

Tatsächlich treten in VALUE unter Valsartan signifikant mehr Herzinfarkte auf als unter Amlodipin und in der CHARM-

Alternative unter Candesartan deutlich mehr Herzinfarkte als unter Plazebo. In allen anderen Studien unterscheiden sich die Ereignis-Häufigkeiten jedoch nicht signifikant. Die Häufigkeit von Herzinfarkten und anderen kardiovaskulären Ereignissen unter Sartanen sollte bei der Auswahl der Medikamente zwar berücksichtigt, aber auch nicht überbewertet werden.

Das eigentliche Problem besteht darin, dass seit Beginn der Ära der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane) die eigentlich notwendigen Vergleiche mit ACE-Hemmern über Jahre von der Industrie vermieden wurden – mit Ausnahme bei Herzinsuffizienz.

## Liste 1: Übersicht Studien

### Hypertonie

- LIFE** Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (3). 9193 Patienten. Losartan (50–100 mg/Tag) *versus* Atenolol (50–100 mg/Tag), bei Bedarf weitere Antihypertensiva. Dauer: 5,5 Jahre.
- VALUE** Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (2). 15245 Patienten mit Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko. Valsartan (80–160 mg/Tag) *versus* Amlodipin (5–10 mg/Tag), bei Bedarf weitere Antihypertensiva. Dauer: 4,2 Jahre.
- SCOPE** Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (4). 4964 Patienten. Candesartan (8–16 mg/Tag) *versus* Plazebo, bei Bedarf andere Antihypertensiva. Dauer: 3,7 Jahre.

### Herzinsuffizienz

- CHARM** Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity *Alternative* (5). 2028 Patienten (NYHA II, III, IV; LVEF  $\leq 40$  %). Candesartan (bis 32 mg/Tag) *versus* Plazebo. Dauer: 2,8 Jahre. *Preserved* (6). 3023 Patienten (NYHA II, III, IV, LVEF  $> 40$  %). Candesartan (bis 32 mg/Tag) *versus* Plazebo. Dauer: 3,1 Jahre.

### Diabetische Nephropathie

- IDNT** Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (7). 1715 Patienten mit Hypertonie und Nephropathie infolge Diabetes mellitus Typ 2. Irbesartan (300 mg/Tag) *versus* Amlodipin (10 mg/Tag) *versus* Plazebo. Dauer: 2,6 Jahre.
- RENAAL** Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (8). 1513 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie. Losartan (50–100 mg/Tag) *versus* Plazebo. Dauer: 3,4 Jahre.

Erst jetzt läuft eine entsprechende Studie: ONTARGET/TRANSCEND.

In ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) werden Ramipril und Telmisartan jeweils allein gegen die Kombination Ramipril plus Telmisartan geprüft.

In TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) wird die Überlegenheit von Telmisartan gegen Plazebo geprüft bei Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen.

In beide Studien wurden Patienten einbezogen mit einem hohen Risiko für koronare, periphere oder zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Diabetiker mit Organschäden (13).

Bis die Ergebnisse dieser umfassenden Endpunktstudien (mehr als 31.000 Patienten wurden einbezogen) vorliegen, bleiben Sartane eine brauchbare Alternative für Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen (14).

Es muss auch daran erinnert werden, dass bei den wenigen verumkontrollierten Herzinsuffizienz-Studien unter Sartanen mehr Patienten verstarben als unter ACE-Hemmern. In ELITE II be-

Ausführliche Dokumentation zu Sartanen ((9),(10)), zu LIFE (11), zu CHARM (12).

**Tabelle 1: Häufigkeit (Prozent) von tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten unter Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartanen) im Vergleich zu Plazebo, Atenolol und Amlodipin**

Studie	Herzinfarkt (%)		p
	Sartan	Vergleich	
LIFE	Losartan 4,3	Atenolol 4,1	n.s.
VALUE	Valsartan 4,8	Amlodipin 4,1	0,02
SCOPE	Candesartan 2,8	Plazebo 2,6	n.s.
CHARM – Alternative – Preserved	Candesartan 7,4	Plazebo 4,7	0,025
	11,2 *	11,3 *	n.s.
IDNT	Irbesartan 23,8 **	Amlodipin 22,6 **	n.s.
RENAAL	Losartan 6,6	Plazebo 8,9	n.s.

\* kardiovaskulärer Tod  
 \*\* kardiovaskuläres Ereignis  
 n.s. = nicht signifikant (p ≥ 0.5)

trug die Gesamtmortalität unter Captopril 15,9 % und unter Losartan 17,7%. In RESOLVD betrug die Gesamtmortalität unter Enalapril 3,7%, unter Candesartan 6,1% und unter der Kombination Enalapril plus Candesartan sogar 8,7% (12). Der Ausgang von ONTARGET/TRANSCEND ist also durchaus offen.

## Literatur

1. Verma S, Strauss M: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248–1249.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
4. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al.: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.

5. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.

6. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.

7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.

8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

9. Meyer FP: Sartane in der Therapie. Wird die Euphorie vom Realismus eingeholt? *BDI aktuell* 2002; 24–27.

10. Meyer FP: Was leisten Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten? Sartane behal-

ten ihre Nischenindikation. *internist prax* 2004; 44: 141–149.

11. Meyer FP: Sartane zur Behandlung der Hypertonie: Die etwas andere Sicht auf die LIFE-Studie. *BDI aktuell* 2002; 12–14.

12. Meyer FP: CHARM ohne Charme? Sartane bei Herzinsuffizienz – eine unendliche Geschichte. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt* 2004; 15: 16–19.

13. Teo K, Yusuf S, Sleight P et al.: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61.

14. Lee VC, Rhew DC, Dylan M et al.: Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693–704.

*Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,  
 Groß Rodensleben  
 U\_F\_Meyer@gmx.de*

## FAZIT

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane) bleiben eine Alternative bei der Behandlung der Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der diabetischen Nephropathie, wenn ACE-Hemmer indiziert sind, aber nicht toleriert werden. Eine Kombination von ACE-Hemmern und Sartanen kann – vor allem bei Herzinsuffizienz – zu einer Übermortalität führen.

# Behandlung der postherpetischen Neuralgie

Die American Academy of Neurology publiziert regelmäßig Literaturanalysen zur Wirksamkeit von bestimmten therapeutischen Verfahren. Kürzlich wurden alle Publikationen zur postherpetischen Neuralgie analysiert, die zwischen 1960 und Januar 2004 erschienen sind. Insgesamt 111 Arbeiten konnten ausgewertet werden (1). Die chronische postherpetische Neuralgie ist als ein Schmerzsyndrom definiert, das länger als 8 Wochen nach der Erstinfektion mit Herpes zoster weiterbesteht.

Die Empfehlungen können wie folgt zusammengefasst werden:

1. NSMRI\* (trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin und Maprotilin), Antikonvulsiva wie Gabapentin, Carbamazepin, retardierte Opioide und topisches Lidocain sind bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie wirksam (Empfehlungsstärke A). Es gibt Hinweise darauf, dass Nortriptylin wirksamer ist als Amitriptylin. Die Wirksamkeit der verschiedenen Opioide (retardiertes Morphin, Oxycodon)

unterscheidet sich nicht. Die NNT für Amitriptylin liegt zwischen minimal 1,6 und maximal 6,2, die NNT für Opioide um 3,0. Die NNT für Gabapentin liegt zwischen 2,2 und 3,0.

2. Die topische Anwendung einer Salbe mit Acetylsalicylsäure ist ebenfalls wirksam, wobei die Empfehlungsstärke hier C beträgt.

3. Möglicherweise ist die intrathekale Gabe von Methylprednisolon wirksam. Hier muss allerdings das Risiko einer medikamenteninduzierten Meningitis und Arachnoiditis erwogen werden.

4. Unwirksam sind Akupunktur, Dextromethorphan, Indometacin, Lorazepam, epidurales Methylprednisolon und Vitamin E.

## Kommentar

Diese Übersicht und Leitlinie ist sehr wertvoll für die Behandlung von Patienten mit postherpetischer Neuralgie. Hier zeigt sich, dass der behandelnde Arzt tatsächlich Optionen hat: er kann beispielsweise zwischen NSMRI (trizyklischen Antidepressiva) oder Antikonvulsiva wie Gabapentin wählen. Auch retardierte Opioide sind eindeutig wirksam. Leider hat keine der Studien bei therapierefraktären Patienten die Kombination verschiedener Therapiemöglichkeiten prospektiv untersucht.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen  
h.diener@uni-essen.de

## Literatur

1. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z et al.: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-965.

**FAZIT**

Anhand der bisher durchgeführten Studien können Substanzen und Behandlungsmethoden identifiziert werden, die bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie wirksam sind.

\* Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren

# Insulinanaloga

Humaninsulinpräparate besitzen unter den Insulinen eine hohe Qualitätsstufe. Seit einigen Jahren machen aber gezielt veränderte Humaninsuline (Insulinanaloga, Designer-Insuline) mit besonderen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften vermehrt auf sich aufmerksam. Vergleichende, prospektive, kontrollierte Studien mit harten Endpunkten (z. B. Infarkt, Nierenversagen, Amputation), wie sie bevorzugt für evidenzbasierte Therapieempfehlungen herangezogen werden, gibt es für diese Präparate noch nicht. Deshalb ist eine Übersicht und kritische Analyse der bisher bekannten Fakten zur klinischen Anwendung dieser neuen

Insuline von Interesse (1). Wichtige Ergebnisse einer solchen umfangreichen Analyse werden nachfolgend stark verkürzt referiert. In dieser Analyse waren die in Deutschland neu eingeführten Analoginsuline Insulindetemir und Insulinglulisin nicht Gegenstand der Betrachtung, sie können daher hier nicht referiert werden. Die Daten zur Pharmakodynamik fasst die Tabelle zusammen. Die Daten gehen von einer subkutanen Injektion von 0,1–0,2 Einheiten/kg aus. Man muss mit großen individuellen und interindividuellen Schwankungen rechnen. Die Absorptionskinetik der Analoga ist jedoch besser reproduzierbar als die der Standardinsuline.

Die schnell wirkenden Insuline werden bei Typ 1 Diabetes mellitus (Dm) mit intensivierter Insulin-Therapie (ICT) als Bolusinsulin, bei Therapie mit Insulinpumpen (CSII) auch als Basalinsulin angewandt. Bei ICT mit Insulinanaloga ist die postprandiale Hyperglykämie zwar vermindert, jedoch wirkt sich dies nicht auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert aus. Bei CSII wird das HbA<sub>1c</sub> unter Analoga in der Regel gesenkt. Bei Typ 2 Dm gibt es nur eine Untersuchung mit schnell wirkenden Analoga. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien ist bei Therapie mit schnell wirkenden Analoga deutlich geringer. In der praktischen Anwendung bieten diese Analoga Vorteile bezüglich

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten der Insuline und Isulinanaloga

Insulin	Beginn der Wirkung	Stärkste Wirkung	Dauer der Wirkung
<i>Standardinsuline</i>			
Normal	30–60 Min.	2–3 Std.	8–10 Std.
NPH	2–4 Std.	4–10 Std.	12–18 Std.
Zinkinsulin (Lente)	2–4 Std.	4–12 Std.	12–20 Std.
Erweitertes Zinkinsulin (Ultralente)	6–10 Std.	10–16 Std.	18–24 Std.
<i>Analoginsuline</i>			
Insulinlispro	5–15 Min.	30–90 Min.	4–6 Std.
Insulinaspart	5–15 Min.	30–90 Min.	4–6 Std.
Insulinglargin	2–4 Std.	–	20–24 Std.

des Spritz-Ess-Abstandes, der Zwischenmahlzeiten und der körperlichen Aktivität. Insulinlispro und -aspart wären demnach am ehesten bei Menschen unter ICT indiziert, deren Tagesablauf sehr variabel ist und bei denen abends und nachts ein hohes Hypoglykämie-Risiko besteht.

Es gibt keine Studien, die die Bevorzugung von Mischinsulinen mit Analoga generell rechtfertigen. Ausnahmen können Patienten mit Typ 2 Dm sein, die nur kleine Mittagsmahlzeiten einnehmen und Patienten, die zu einer regelrechten ICT nicht in der Lage sind.

Die Absorptionskinetik des langwirkenden Insulinglargin ist unabhängig vom Injektionsort, und die Pharmakodynamik ist deutlich weniger variabel als bei Standardinsulinen. Bei Typ 1 Dm unter ICT kann man mit einmaliger Gabe von Insulinglargin zum Abendessen oder zur Nacht eine ebenso gute Stoffwechseleinstellung erreichen wie mit Standardin-

sulin bei viermal täglicher Gabe von NPH-Insulin. Bei Insulinglargin kommt es regelhaft zur Verminderung besonders der nächtlichen Hypoglykämien. Bei Typ 2 Dm ergibt die Kombinationstherapie (orale Antidiabetika + Insulin) mit Insulinglargin keine bessere Stoffwechseleinstellung (d. h. keine günstigeren HbA<sub>1c</sub>-Werte) als mit Standardinsulin, jedoch wird auch bei diesen Patienten die Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien vermindert. Bei einer schlechten metabolischen Ausgangslage (HbA<sub>1c</sub> > 10 %) können die Zielwerte mit Basalinsulin alleine selten erreicht werden. Insulinglargin ist demnach am ehesten bei Menschen beider Diabetes-Typen indiziert, die bei abendlicher NPH-Gabe unter häufigen nächtlichen Hypoglykämien leiden.

Bei Kindern gibt es kaum Studien mit Insulinglargin. Eine Reduktion schwerer Hypoglykämien ohne Wirkung auf das HbA<sub>1c</sub> wurde beschrieben.

Bei schwangeren Frauen mit Dm führt Insulinlispro zu keinen besseren Resultaten bei Mutter und Kind. Wegen umstrittener Rezeptorbindungsdaten bei Insulinglargin kann dessen Anwendung in der Schwangerschaft in der Regel nicht empfohlen werden.

### Literatur:

1. Hirsch IB: Insulin analogues. N Engl J Med 2005; 352: 174-183.

Prof. Dr. med. F.A. Gries, Düsseldorf  
hfagries@t-online.de

### FAZIT

Die vorliegende Übersicht betont als Vorteile der Analoga das geringere Hypoglykämierisiko und die größere Flexibilität bei der Planung von Mahlzeiten, Zwischenmahlzeiten und körperlicher Aktivität. Endpunktstudien, die ihren Vorteil gegenüber Humaninsulinen belegen, fehlen bisher. Ob die genannten geringen Vorteile die deutlich höheren Kosten rechtfertigen, darf bezweifelt werden.

Auch bei Verwendung von Analoga ist die Insulintherapie keineswegs perfekt. Sie bleibt eine Kunst, und die Suche nach besseren Therapiemethoden muss fortgesetzt werden.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Weisen Teedrogen der traditionellen chinesischen Medizin Qualitätsmängel auf?

Die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) wird mit der steigenden Zahl anbietender Ärzte und vielfältigem Patienteninteresse propagiert als „umfassende Heilmethode“, die äußere Behandlungen und innerliche Therapie einschließt. Teerezepturen aus pflanzlichen, aber auch mineralischen und tierischen Dro-

gen, wie etwa der Regenwurm Di Long, werden zur Behandlung z. B. von Asthma und Mittelohrentzündungen eingesetzt.

Die meisten Pflanzen zur Herstellung von getrockneten Ausgangsstoffen (Teedrogen) für Rezepturen werden in den

unterschiedlichen Klimazonen Chinas wild gesammelt, dann gereinigt und verarbeitet. Nur wenige stammen aus kontrolliertem Pflanzenanbau, sodass Kontaminationen mit Umweltschadstoffen nicht ausgeschlossen werden können. Vielfach wurde über eine Verwechslung von Drogen berichtet. Dies ist auf nicht

landeseinheitliche Bezeichnungen zurückzuführen. In der Presse und in Verlautbarungen von Umweltschutzorganisationen wurde in jüngster Zeit auf mögliche drastische Gefahren bei der Einnahme von Zubereitungen aus TCM-Drogen hingewiesen. Diese sollten allerdings nicht generalisiert werden.

Apotheken übernehmen die Qualitätssicherung von TCM-Drogen. Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) hat vor dem Hintergrund anhaltender Diskussionen zur möglichen Patientengefährdung zum wiederholten Male die pharmazeutische Qualität überprüft, diesmal von 45 Drogen verschiedener Lieferanten (1). Die Analysen erstreckten sich von der Kontrolle der Identität über die Prüfung klassischer Arzneibuchkriterien wie Reinheit und Gehalt bis zu Kontaminationen mit Pflanzenschutzmitteln, toxischen Schwermetallen und der mikrobiellen Belastung. In Einzelfällen enthielten diese Drogen nicht das, was den Vorgaben des chinesischen Arzneibuches entspricht – etwa an ätherischen Ölen. Zulässige Höchstmengen an Pestiziden und Herbiziden wurden bei den untersuchten Drogen, gerade bei diesbezüglich kritisch zu begutachtenden Mandarinenschalen, allerdings nicht überschritten. Gemessen an den Anforderungen des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) wiesen neun Proben einen zu hohen Cadmiumgehalt, vier Proben zu hohe Quecksilberwerte auf. Besonders belastet waren die drei untersuchten Regenwurm-Drogen. Ob

die Belastung mit Schwermetallen auf die Umweltkontamination zurückzuführen ist oder eine Anreicherung durch eine Spezies erfolgt – so ist etwa das Johanniskraut der europäischen Phytotherapie ein ausgewiesener „Cadmiumsammler“ – lässt sich infolge der noch mangelnden Datenlage nicht beantworten. Besonders die für einzelne Drogen nachgewiesenen Quecksilbermengen bieten im Hinblick auf den vorbeugenden Schutz der Patienten allerdings Anlass zur Vorsicht.

Alarmierend waren die Belastungen untersuchter Lebensbaumsamen mit Aflatoxinen, welche die Höchstwerte der Aflatoxinverordnung deutlich überstiegen und eine Gefährdung der Patienten darstellen. Auch die in einer Droge chinesischen Haselwurzkräuternachgewiesene Aristolochiasäure ist äußerst bedenklich. Bei Aristolochiasäuren handelt es sich um genuine Pflanzeninhaltsstoffe, die in diversen biologischen Testmodellen mutagene Aktivität und Kanzerogenität im Tierversuch zeigten. Während Aristolochiasäure enthaltende Drogen im aktuellen chinesischen Arzneibuch noch aufgeführt werden, ist die Verwendung aristolochiahaltiger Pflanzen in Deutschland seit 1981 untersagt. Wenige Qualitätsmängel zeigten vor allem jene Drogen, die mit aussagekräftigen Prüfzertifikaten geliefert wurden, die auch formal den Vorgaben der Apothekenbetriebsordnung entsprachen. Besondere Aufmerksamkeit sollten Lieferanten, aber auch Verordner von TCM-

Rezepturen darauf richten, ob die Drogen außer auf Arzneibuchkriterien wie Identität, Reinheit und Gehalt auch auf Pflanzenschutzmittel, toxische Schwermetalle und den mikrobiologischen Status geprüft und solche Ergebnisse ausgewiesen sind.

### Literatur:

1. Ihrig M, Kaunzinger A, Baumann J et al.: Qualitätsmängel bei TCM-Drogen. Pharm Ztg 2004; 149: 3776–3783.

*Ap. Dr. phil. nat. M. Ihrig,  
Eschborn/Taunus  
M.Ihrig@zentrallabor.com*

### FAZIT

Entschließen sich Patient und Arzt zur Behandlung mit Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM), was von der AkdÄ wegen der Evidenzlage kritisch gesehen wird, sollte Wert darauf gelegt werden, nur gemäß Apothekenbetriebsordnung zertifizierte Waren zu verwenden. Bei nachprüfbar belegter Qualität von TCM-Drogen ist die Gefährdung des Patienten gering. Werden unkontrollierte Waren, vielleicht noch in einer längergehenden Medikation, verwendet, sind gesundheitliche Schäden z. B. durch Quecksilber, Aflatoxine, Aristolochiasäure oder Cadmium nicht auszuschließen.

## Pestwurz zur Migräneprophylaxe

Extrakte von Pestwurz sind in Deutschland als Petadox® Kapseln im Handel. Der Zulassungstext lautet: „Spasmoanalgetikum bei Migräne, Nacken- u. Rückenschmerzen, Asthma“. Es gibt bisher zwei plazebokontrollierte Studien zum Einsatz von Pestwurz bei der Migräne. Die erste Studie (1) wies Mängel in der statistischen Auswertung auf und wurde daher von einem unabhängigen Kliniker und einem unabhängigen Statis-

tiker erneut ausgewertet (2). In diese Studie wurden 60 Patienten eingeschlossen, die entweder 2 x 2 Kapseln zu 25 mg Pestwurzextrakt/Tag (n = 33) oder Plazebo (n = 27) erhielten. Die mittlere Frequenz der Migräneattacken pro Monat verminderte sich unter Pestwurz bezogen auf die vierwöchige Ausgangsbasis nach 3 Monaten von 3,4 auf 1,8 (p = 0,0024) und von 2,9 auf 2,6 in der Plazebogruppe (nicht signifikant). Die An-

sprechrate, d. h. der Anteil der Patienten mit einer mehr als 50 %-igen Reduktion der Migränefrequenz, betrug 45 % in der Verumgruppe und 15 % in der Plazebogruppe. Die Verträglichkeit von Pestwurz war gut.

Eine zweite Studie wurde in den Vereinigten Staaten und Deutschland durchgeführt (3). In diese dreiarmlige Studie wurden 245 Migränepatienten aufge-

nommen und entweder mit 50 mg oder 75 mg Pestwurzextrakt 2 x täglich bzw. mit Placebo behandelt. Einschlusskriterium waren 2–6 Migräneattacken pro Monat. Die Behandlung erstreckte sich über 4 Monate. Die prozentuale Änderung der Attackenfrequenz über die gesamte Behandlungsdauer betrug 48 % für 2 x 75 mg Petadolex®, 36 % für 2 x 50 mg (nicht signifikant) und 26 % für Placebo. Die Ansprechquote betrug im vierten Monat 68 % für 2 x 75 mg Petadolex® und 49 % für Placebo ( $p = 0,05$ ). Petadolex® wurde relativ gut vertragen, lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen waren häufiger als unter Placebo (3).

Petadolex® wird seit mehreren Jahren zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) sind 37 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Petadolex® zu finden. In der Hälfte der Fälle wurde über Störungen seitens der Leber und der Gallenwege berichtet. Darunter finden sich sieben Meldungen über „Hepatitis“ bzw. „cholestatische Hepatitis“ und ein Fall eines Lebersversagens, das zur Lebertransplantation führte. Bei einigen Patienten war die Hepatitis nach Absetzen von Petadolex® reversibel. Bei den vier gemeldeten Fällen von schwerwiegenden Leberschä-

digungen, die zum Entzug der Zulassung von Petadolex® zur Migräneprophylaxe in der Schweiz führten, handelte es sich um Fälle, die in Deutschland dem BfArM bereits bekannt waren. Die Verordnungszahlen von Petadolex® liegen hoch, nämlich bei 2,4 Millionen DDD im Jahr 2003 (4), sodass mit einer gewissen Zahl von Hepatitiden gerechnet werden muss.

Insgesamt liegen für Betablocker, Flunarizin, Valproinsäure und Topiramid deutlich umfangreichere Studien zur Migräneprophylaxe vor, mit allerdings nicht deutlich höheren Ansprechquoten. Direkte Vergleichsstudien zu Pestwurz fehlen.

### Literatur:

1. Grossmann M, Schmidramsl H: An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 430-435.
2. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U: The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51: 89-97.
3. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM et al.: *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240-2244.

4. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2004. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005.

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

*PD Dr. Ulrich Treichel, Essen  
ulrich.treichel@uni-essen.de*

### FAZIT

Pestwurz hat in nur zwei placebokontrollierten Studien mit kleinen bzw. mittleren Fallzahlen seine Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe belegt. In sehr seltenen Fällen kann es allerdings als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu einer Hepatitis kommen. Patienten mit Leberschäden sollten Pestwurz nicht erhalten. Im Einzelfall ist eine kritische Abschätzung von Nutzen und Risiko notwendig. Da zu anderen migränetherapeutischen Wirkstoffen größere Studien vorliegen und Vergleichsstudien zu Pestwurz bisher nicht veröffentlicht wurden, kann eine uneingeschränkte Therapieempfehlung nicht gegeben werden. Eine Verordnung zu Lasten der GKV ist nicht möglich.

## Cinacalcet (Mimpara®) – ein Fortschritt in der Behandlung des Hyperparathyreoidismus?

Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion leiden oft auch an einem sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT). Ursache des HPT sind eine Hypokalzämie, eine Hyperphosphatämie und eine verminderte Bildung von Calcitriol. Man versucht daher, das Phosphat im Serum diätetisch zu senken, die Phosphataufnahme durch Phosphatbinder zu reduzieren und die Parathormonausschüttung durch Vitamin-D-Analoga zu hemmen.

Aluminiumsalze (anti-phosphat, Phosphonorm®) hemmen sehr effektiv die

Phosphatresorption, können jedoch zu Langzeitschäden durch Aufnahme von Aluminium-Ionen führen. Die Standardtherapie sind deshalb kalziumhaltige Phosphatbinder, die sehr preiswert sind. In Kombination mit Calcitriol (Rocaltrol® u. a.) oder Alfacalcidol (EinsAlpha® u. a.), führen sie jedoch oft zu unerwünscht hohen Kalziumspiegeln im Serum. Dies ist insbesondere dann gefährlich, wenn der Phosphatserum-Spiegel hoch ist. Ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt kann zur Ablagerung von Kalk in den Gefäßen und Geweben führen und ist mit einer deutlich erhöh-

ten kardiovaskulären Mortalität verknüpft. Müssen Patienten über längere Zeiträume mit der Künstlichen Niere behandelt werden, ist daher meistens die Entfernung der Nebenschilddrüsen notwendig.

Sevelamer (Renagel® – siehe auch „Wirkstoff aktuell“ der KBV) als Phosphatbinder erhöht den Kalziumspiegel nicht, ist aber leider weniger effektiv und sehr teuer, Lanthanumcarbonat kommt in Kürze auf den Markt, Preis und Wirksamkeit bleiben abzuwarten.

Mit Cinacalcet (Mimpara®) ist jetzt ein neues Wirkprinzip in die Therapie eingeführt worden. Das Präparat wirkt auf den Kalziumrezeptor an der Nebenschilddrüse und führt zu einer verbesserten Empfindlichkeit. Schon niedrige Kalziumspiegel senken die Parathormonsekretion. Phosphat- und Kalziumspiegel im Serum werden so vermindert. Es geschieht also genau das, was man sich wünscht.

Die Entwicklung dieser Substanz war lange dadurch infrage gestellt, dass es nicht nur in der Nebenschilddrüse Kalziumrezeptoren gibt und man Bedenken hatte, dass andere Organe auch durch die neue Substanz beeinflusst werden könnten. Diese Befürchtung scheint sich nicht zu bestätigen.

In mehreren Untersuchungen (1–4) wurden jetzt die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Kalziummimetikums untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Parathormonspiegel gut und dauerhaft bei 43–64% der Patienten gesenkt werden kann. Außerdem wird das Kalzium-Phosphat-Produkt vermindert (um 15%). Harte Endpunkte wie Auswirkungen auf die Knochenerkrankung und die kardiovaskuläre Mortalität sind aber bisher nicht ausreichend untersucht (3). Der Effekt scheint auch nach längerer Therapiedauer (Erfahrungen bis zu 3 Jahre) nicht nachzulassen.

Die Substanz kommt allem Anschein nach nicht als Ersatz sondern als zusätzliche Behandlungsmöglichkeit des sekundären Hyperparathyreoidismus infrage (5). Sie ist sehr teuer, die Tagestherapiekosten liegen für Dosierungen von

30–180 mg zwischen 8,00 und 44,00 Euro. Würden nur 20% aller dialysepflichtigen Patienten in Deutschland (ca. 58.000, Quasi Niere<sup>1)</sup> 2003) also 11.600 Patienten mit der niedrigsten Dosis von 30 mg/Tag damit behandelt werden, bedeutete dies zusätzliche Kosten pro Jahr und pro Patient von knapp 3000 Euro, somit insgesamt 34 Millionen Euro.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bestehen in Übelkeit und Erbrechen sowie in Hypokalzämien. Sie führten in 15% zu Therapieabbrüchen gegenüber 7% in der Placebogruppe (6). Hemmstoffe des CYP3A4 (Telithromycin, Itraconazol u. a.) können die Wirkspiegel des Medikamentes verdoppeln. Rauchen scheint den Abbau des Medikamentes zu beschleunigen und kann Dosisanpassungen notwendig machen. Zugelassen ist das Medikament zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus für Patienten mit dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz.

## Literatur

1. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516–1525.
2. Curhan G: Fooling the parathyroid gland--will there be health benefits? *N Engl J Med* 2004; 350: 1565–1567.

<sup>1)</sup> Quasi-Niere: Abkürzung für Qualitätssicherung Niere, eine Einrichtung, die Befragungen von mehr als 1000 Behandlungseinrichtungen in Deutschland vornimmt und jährliche Zusammenstellungen der Ergebnisse mitteilt.

3. Cunningham J, Chertow G, Goodman M et al.: The effect of cinacalcet HCL on parathyroidectomy, fracture, hospitalization, and mortality in dialysis subjects with secondary hyperparathyroidism (HPT). *European Dialysis and Transplant Association* 2004; XLI Congress, Lisbon, Portugal, May 15–18: MO17.

4. Lindberg JS, Culleton B, Wong G et al.: Cinacalcet HCL, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800–807.

5. Curhan G: Fooling the parathyroid gland--will there be health benefits? *N Engl J Med* 2004; 350: 1565–1567.

6. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516–1525.

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

## FAZIT

Cinacalcet ist eine vielversprechende Erweiterung der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus mit neuem Wirkprinzip. Vor einer generellen Empfehlung ist aber, insbesondere in Anbetracht der hohen Kosten, der Nachweis der Verbesserung harter Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität und urämische Osteopathie) zu fordern.

## Inegy® (Simvastatin + Ezetimib)

Das Medikament Inegy® ist ein Kombinationspräparat aus Simvastatin und Ezetimib. Über Letzteres berichteten wir in AVP 19 (2003) Heft 2 Seite 12. Die Kombination liegt mit verschiedenen Dosisstärken von Simvastatin vor, die Ezetimibdosis ist in allen Tabletten gleich, da Ezetimib in Deutschland nur

in einer Dosis von 10 mg pro Tag zugelassen ist: Inegy® 10/10: 10 mg Ezetimib + 10 mg Simvastatin, Inegy® 10/20: 10 mg Ezetimib + 20 mg Simvastatin, Inegy® 10/40: 10 mg Ezetimib + 40 mg Simvastatin, Inegy® 10/80: 10 mg Ezetimib + 80 mg Simvastatin.

Die Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) gehören zu den am besten untersuchten Medikamenten der Inneren Medizin. Es wurden ca. 85.000 Personen in doppelblinden randomisierten Endpunktstudien untersucht, welche die sehr gute Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe besonders auf das LDL-

Cholesterin, in geringerem Maße auch auf das HDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride und besonders auf kardiovaskuläre Endpunkte zeigen. Die Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase, das Enzym, das die Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese in der Zelle entscheidend beeinflusst. Damit nimmt unter einer Statintherapie die Cholesterinsynthese in der Zelle ab. Infolgedessen steigt die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und damit die Aufnahme von LDL aus der Blutbahn in die Zellen an: der LDL-Cholesterin-Spiegel im Blut sinkt.

Trotzdem können mittels Statinen nicht bei allen Patienten die LDL-C-Zielwerte erreicht werden, die aufgrund der vorliegenden Risikofaktoren bzw. der bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen anzustreben sind. Diese Tendenz wird in Zukunft zunehmen, da aufgrund aktueller Studiendaten (Heart Protection Study, REVERSAL, PROVE-IT) neue Zielwerte für das LDL-Cholesterin diskutiert werden: bei Hochrisikopatienten LDL-C-Werte von  $\leq 1,8$  mmol/l (70 mg/dl) und bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren und einem initial höher eingeschätztem Risiko LDL-C-Zielwerte von  $< 2,6$  mmol/l (100 mg/dl). Eine Beurteilung des Risikos kann auch anhand des PROCAM-Indexes erfolgen.

Bei einigen Patienten kann auch wegen Nebenwirkungen nicht die maximal mögliche Statindosis appliziert werden. Die Hinzunahme eines 2. Wirkprinzips zur LDL-C-Senkung erscheint deshalb bei einem Teil der Patienten pathophysiologisch sinnvoll, da der Plasmacholesterinspiegel einmal durch die Cholesterinsynthese in den Zellen und andererseits durch die Cholesterinresorption aus der Nahrung und der Gallenflüssigkeit (enterohepatischer Kreislauf) im Darm bestimmt wird.

Ezetimib hemmt selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin aus der Nahrung und der Galle. Damit senkt Ezetimib den Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber. Bei Anwendung von Inegy<sup>®</sup> kommen somit zwei differente Angriffspunkte der Cholesterinsenkung zum Einsatz.

Allerdings liegen für Ezetimib bisher keine Endpunktstudien vor, sodass eine endgültige Beurteilung dieses Medikamentes noch nicht erfolgen kann.

Bei Einsatz der Kombinationstherapie Simvastatin + Ezetimib sind Kontrollen der Transaminasen, anfangs kurzfristig, erforderlich, da in Studien eine etwas höhere Inzidenz von Transaminasenanstiegen unter der Kombinationstherapie

als unter der jeweiligen Monotherapie beobachtet wurde.

Der Preis von Inegy<sup>®</sup> ist bei Verwendung der Stärken 10/20/40 mg Simvastatin etwas niedriger, bei der Dosierung 10/80 mg deutlich niedriger als bei getrenntem Einsatz der Wirkstoffe. Die Tagestherapiekosten liegen etwa bei 2,00–2,45 Euro. Die Compliance dürfte etwas besser sein, da der Patient statt zwei Tabletten nur noch eine Tablette täglich einnehmen muss.

## Literatur

Literatur bei der Verfasserin.

PD Dr. med. S. Fischer, Dresden  
Sabine.Fischer@uniklinikum-dresden.de

## FAZIT

Die Kombination von Simvastatin + Ezetimib kann die LDL-C-Werte besser senken als jede Substanz für sich. Indiziert ist die Kombination bei mit Diät und Statinen nicht ausreichend zu senkenden LDL-C-Werten. Endpunktstudien zu dieser Kombination liegen heute noch nicht vor. Somit ist eine Bewertung ihres tatsächlichen klinischen Nutzens derzeit noch nicht möglich.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### Bei welchen Arzneimitteln muss regelmäßig eine augenärztliche Kontrolle durchgeführt werden?

Unerwünschte okuläre Arzneimittelwirkungen sind für eine Vielzahl systemisch wirkender Medikamente von praktischer Bedeutung und können auch der Grund für Rechtsansprüche sein (1; 2). Die Langzeitapplikation von Arzneimitteln erhöht generell die Gefahr von Nebenwirkungen am Auge (cave: Allergieentwicklung) und macht u. U. regelmäßige augenärztliche Kontrollen – auch ohne Sehbeschwerden – erforderlich. Von den häufig verordneten Medikamenten trifft

das in besonderem Maß für Glukokortikoide, Amiodaron, Ethambutol und (Hydroxy)chloroquin zu. Persistierende Gesichtsfeldstörungen durch das Antiepileptikum Vigabatrin müssen aufgrund der Häufigkeit und der Schwere ernst genommen werden. Nachfolgend sollen okuläre Schädigungsmuster, Dosierungsempfehlungen und Vorschläge für augenärztliche Kontrollintervalle aufgeführt werden.

#### 1. Glukokortikoide

##### Augendruckerhöhung

Etwa jeder dritte Patient reagiert auf Glukokortikoide mit einer Erhöhung des Augendruckes, wobei in 30 % der Fälle der Druckanstieg bis zu 15 mm Hg und in 5 % mehr als 15 mm Hg beträgt (3).

Geschwindigkeit und Intensität des Druckanstieges folgen der individuellen Ansprechbarkeit. Sie hängen auch von

Applikationsform, Dosis, Konzentration, antientzündlicher Potenz sowie Anwendungsdauer und -frequenz des Glukokortikoids ab.

#### *Katarakt (typisch: irreversible hintere subkapsuläre Trübung)*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Kataraktbildung und Dauer sowie Dosis der Therapie. Risikofaktoren sind eine Steroideinnahme von mindestens 40 mg/Tag für mehr als zwei Monate oder von mindestens 10 mg/Tag für mehr als sechs Monate. Nach einer Therapiedauer von zwei Jahren beträgt die Häufigkeit der Kataraktentwicklung 20–40 %. Patienten mit weniger als 10–15 mg/Tag Prednison oder seiner Äquivalente haben im Zeitraum unter vier Jahren weniger Linsentrübungen als Patienten mit einer Dosis von über 15 mg/Tag (4). Empfohlene Dosierung zur Vermeidung okulärer Schäden: ≤ 10 mg/Tag Prednison, < 4 Jahre Dauer. Risikogruppen sind Lateinamerikaner und Diabetiker, wobei die genetische Prädisposition eine Rolle spielt.

Auch bei inhalativen Glukokortikoiden besteht ein Risiko (3) z. B. jenseits einer Gesamtdosis von 2000 mg Beclometason, so dass sich bei längerem und höherem Gebrauch dieser Therapieform ein Vorgehen wie bei einer Behandlung per os empfiehlt.

#### *Erhöhte Infektionsgefahr*

Unter Glukokortikoiden besteht ein erhöhtes Risiko einer okulären Infektion (purulente Dakryozystitiden, Blepharitiden, Konjunktivitis, Hornhautulzera, Iridozyklitiden). Bakterielle und mykotische Infektionen können maskiert werden. Verletzungen und operative Eingriffe verstärken das Risiko einer Infektion und erfordern topischen Antibiotikenschutz. Besondere Risikogruppen sind Diabetiker, immungeschwächte und immundefiziente AIDS-Patienten sowie postoperative und posttraumatische Zustände.

Augenärztliche Kontrollintervalle (bei Medikation von vier Wochen und länger) – vor oder innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn, dann einmal jährlich; bei Beschwerden sofort;

- Tonometrie: 3–4 Wochen und 3–4 Monate nach Therapiebeginn;
- bei Steroid-Glaukom kürzere Intervalle in Abhängigkeit vom Druckniveau, okulärem Befund, Funktion und Behandlungsbedarf;
- bei progredienter Kataraktentwicklung ebenfalls in kürzeren Abständen.

## **2. Amiodaron (Antiarrhythmikum)**

### *Cornea verticillata*

#### *(obligate Keratopathie)*

Auftreten frühestens sechs Tage nach Behandlungsbeginn, im Allgemeinen nach 1–3 Monaten. Drei Entwicklungsstadien (n. Orlando) können durchlaufen werden und zur Visuserabsetzung und in Einzelfällen zu permanenter Blindheit führen. Nach Absetzen der Therapie ist eine Rückbildung der Keratopathie innerhalb von 6–18 Monaten möglich.

### *Katarakt*

Bei Dauertherapie in etwa 50–60 %; kann alleiniger Grund für eine Beendigung der Therapie sein.

### *Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION, selten, ein- oder beidseitig)*

Dauerhafte Sehverschlechterung möglich, oft langsam progredient; Ätiopathogenese oft nicht eindeutig.

Cave: allgemeines kardiovaskuläres Risiko! Absetzen der Therapie individuell entscheiden!

### *Augenärztliche Kontrollintervalle*

- vor oder innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn, dann ca. alle sechs Monate, bei Beschwerden sofort.

## **3. Ethambutol (Tuberkulostatikum)**

### *Optikusneuropathie*

#### *(axiale und paraxiale Form)*

Primär vorwiegend als Neuritis retrobulbaris mit Störungen des Farbensehens; dosisabhängige, im fortgeschrittenen Stadium irreversible Sehnervschädigung. Bei beginnenden okulären Schäden hat man bei sofortigem Therapie-stopp gute Aussichten auf Reversibilität

der Veränderungen, auch noch nach Monaten und Jahren. Deswegen bei Auftreten okulärer Veränderungen Therapie mit Ethambutol sofort beenden! Empfohlene Dosierung zur Vermeidung okulärer Schäden: ≤ 15 mg/kg/Tag. Risikogruppen: eingeschränkte Nierenfunktion, niedriger Zink-Serumspiegel, Diabetes mellitus, vorbestehende Optikus-schädigung.

### *Augenärztliche Kontrollintervalle*

- vor oder innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn, dann alle 4–6 Wochen, bei Beschwerden sofort.

## **4. (Hydroxy)chloroquin (Antimalariamittel, bei Kollagenerkrankungen einschließlich rheumatoider Arthritis (RA) und Lupus erythematoses)**

### *Keratopathie (reversibel, bilateral)*

Drei Entwicklungsstadien bis zur Cornea verticillata; kaum Beschwerden; nach Absetzen völlige Rückbildung. Keine Kontraindikation zur Therapiefortsetzung, aber Augenarztkontrolle! Keine strenge Korrelation zu Höhe und Dauer der Therapie.

### *Toxische Makulopathie („bull’s eye“ lesion; dosisabhängig) und generalisierte Netzhaut-Pigmentepithel-Schädigung (im Spätstadium irreversibel)*

Auftreten noch 1–10 Jahre nach Absetzen der Therapie. Risikofaktoren: Tagesdosis, Behandlungsdauer, Serumspiegel, Patientenalter. Therapiestopp bei Nachweis einer toxischen Makulopathie! Empfohlene Tagesdosis zur Vermeidung okulärer Schäden:

Chloroquin: ≤ 3,5 mg/kg bzw. 250 mg/Tag

Hydroxychloroquin: ≤ 6,0 mg/kg bzw. 400 mg/Tag

### *Augenärztliche Kontrollintervalle*

- vor oder innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn, dann nach einem Jahr (bzw. nach sechs Monaten bei über 65-jährigen Patienten) und danach ca. alle drei Monate; bei Beschwerden sofort.

## 5. Vigabatrin (Antiepileptikum für therapie- refraktäre Formen der Epilepsie)

### *Persistierende Gesichtsfeldausfälle (häufig konzentrisch oder nasal)*

Etwa ein Drittel der erwachsenen Patienten unter Vigabatrintherapie sind betroffen, möglicherweise als retinotoxische Wirkung. Bei Auftreten von Gesichtsfeldausfällen Absetzen der Therapie unter geeigneter alternativer Anfallsprophylaxe.

### *Augenärztliche Kontrollintervalle*

– vor oder innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn, dann ca. alle sechs Monate, bei Beschwerden sofort

## Literatur

(Übersichtsarbeiten, einzelne Literaturstellen kann der speziell interessierte Leser beim Autor anfordern).

1. Strauer B, Perings C: Das Risiko der Katarakt-Entstehung bei inhalativen Glukokortikoiden. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1998; Heft 4: 13.

2. Struck HG, Schutte MG, Berthold HK: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an Hornhaut und Bindehaut. *Z prakt Augenheilkd* 2004; 25: 172–178.

3. Arens CD, Bertram B, (Koordination): Praxisorientierte Handlungsleitlinien

für Diagnose und Therapie in der Augenheilkunde (Teil 3) des Bundesverbandes der Augenärzte e.V. 1998.

4. Jaanus SD: Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin* 1992; 2: 73–96.

*Prof. Dr. med. Hans Gert Struck, Halle  
hans-gert.struck@medizin.uni-halle.de*

## FAZIT

Es werden die okulären unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Glukokortikoiden, Amiodaron, Ethambutol, (Hydroxy)chloroquin und Vigabatrin dargestellt, und es wird auf Risikogruppen unter den Patienten hingewiesen. Daraus leiten sich notwendige augenärzt-

liche Kontrollen ab. Eine wirksame Prävention schwerwiegender Augenschäden ist erst dann möglich, wenn der behandelnde Arzt über die Risiken informiert ist und die interdisziplinäre Zusammenarbeit funktioniert.

## Atypische Neuroleptika und das Risiko einer Hirnischämie

Nicht selten werden Demenz-Syndrome von Störungen des Erlebens und Verhaltens wie körperliche Aggressionen und Halluzinationen begleitet. Hier werden gerne Antipsychotika eingesetzt, obwohl es sich um einen „Off-label-use“ handelt. Es waren nun Berichte publiziert worden, dass die Gabe atypischer Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin zu einer Häufung von Schlaganfällen führen könnte (Vergleiche auch Newsletter 2004-048 vom 11.03.2004 der AkdÄ). Dabei blieb die Frage offen, ob sich atypische Neuroleptika bezüglich dieses Risikos von typischen unterscheiden.

Kanadische Autoren gingen dieser Frage an 17.845 Patienten nach, die atypische Antipsychotika erhalten hatten und

14.865 Patienten, die typische Antipsychotika erhalten hatten (1).

Wenn man das Risiko, bei typischen Antipsychotika einen Schlaganfall zu bekommen, gleich eins setzt, dann ergab sich für die Gruppe, die atypische Antipsychotika erhalten hatte, ein Risiko von 1,06. Wurden weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Einkommensstatus und anderes berücksichtigt, ergab sich sogar nur eine Zahl von 1,01.

## Literatur

1. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al.: Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445. Hö

## FAZIT

Die Wahl zwischen atypischen und typischen Antipsychotika, um die Demenz begleitende Symptome zu behandeln, muss nach Ansicht der Autoren nicht von einem unterschiedlich hohen Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, abhängig gemacht werden.

Anzumerken bleibt, dass eine erhöhte Sterblichkeit von Demenzkranken unter atypischen Neuroleptika im Raum steht. Es wird dringend empfohlen, die Indikation für den Einsatz von Neuroleptika bei dementen Patienten sehr strikt zu stellen.

## Erhöhtes CRP – ein Hinweis auf erhöhtes Infarktisiko?

Zur Rolle des C-reaktiven Proteins (CRP) bei der koronaren Herzkrankheit sind jüngst im NEJM zwei Arbeiten (1; 2) erschienen, die zu einer neuen Diskussion über die Bedeutung entzündlicher Prozesse bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques führen müssen.

In der ersten Arbeit vom Dezember 2004 (1) untersuchten die Autoren in einer retrospektiven Studie das relative Risiko für ein koronares Ereignis in Abhängigkeit vom CRP und von den Entzündungsmarkern TNF-alpha und Interleukin 6, die die Sekretion von CRP in der Leber induzieren. Ihnen standen dazu die Teilnehmer zweier großer Beobachtungsstudien zur Verfügung, nämlich 121.700 weibliche Teilnehmer im Alter von 30 bis 55 Jahren an der Nurse's Health Study (NHS) und 51.529 männliche Teilnehmer an der Health Professionals Follow-up Study (HPFS) im Alter von 40–75 Jahren. Alle Teilnehmer wurden um Blutproben gebeten, die der NHS in den Jahren 1989 und 1990, die der HPFS zwischen 1993 und 1995. Es stimmten 32.826 Frauen und 18.225 Männer zu. Nach einer Beobachtungszeit von acht Jahren gab es 249 Frauen mit einem in dieser Zeit erlittenen Herzinfarkt. Bei Männern waren es nach sechs Jahren 266 Personen. Zu diesen „Fällen“ wurde eine doppelte Anzahl von „Kontrollen“ aus den übrigen Teilnehmern ausgewählt, die in einer sorgfältig ausgesuchten Zahl von „Match“-Faktoren mit den Fällen übereinstimmten, aber zur Zeit des Myokardinfarktes des gematchten Partners gesund waren. Dies ist eine von Prentice und Breslow 1978 vorgeschlagene Variante einer Fallkontrollstudie (3), in der auch die Kontrollgruppe nur retrospektiv ausgewertet wird. In Tabelle 1 sind die Werte der untersuchten Entzündungsparameter und des LDL-Cholesterins zu Beginn der Studie dargestellt, getrennt nach den „Fällen“ und „Kontrollen“. CRP und LDL-Cholesterin waren in den „Fällen“ signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als in den

Kontrollen. Beim TNF-alpha galt dies nur für die Frauen, und beim Interleukin 6 gab es keine signifikanten Unterschiede.

Da eine Bestimmung des absoluten Risikos bei diesem Studienprotokoll nicht möglich ist – es ist ja per definitionem in der Kontrollgruppe immer 100% – haben die Autoren stattdessen die gemessenen Spiegel jeweils in fünf gleich besetzte Stufen geteilt, für jede Stufe den Anteil der „Fälle“ bestimmt und dann mit Hilfe einer logistischen Regression berechnet, um welchen Faktor sich das Risiko für einen „Fall“ gegenüber dem Risiko bei der niedrigsten Stufe geändert hat. Die logistische Regression erlaubt eine

beim TNF-alpha, sodass sich insgesamt das CRP als wesentlicher Faktor für ein koronares Ereignis präsentiert.

In der zweiten im Januar 2005 erschienenen Arbeit (2) handelt es sich um eine Zusatzauswertung der PROVE IT TIMI 22-Studie, durchgeführt an 3.745 Patienten in 349 Kliniken aus acht Ländern. Alle Patienten hatten einen akuten Myokardinfarkt oder eine instabile Angina. Als Teilprotokoll sollte geklärt werden, ob die Statintherapie auch den CRP-Spiegel senkt und ob dieser einen Einfluss auf die Reinfarktrate hat. Dazu wurden zu Beginn, nach 30 Tagen, nach 4 und nach 24 Monaten der CRP- und der Cholesterinspiegel bestimmt.

Tabelle 1: Werte der Entzündungsparameter und des LDL-Cholesterins zu Beginn der Beobachtung

	Frauen		Männer	
	Kontrollen (n = 469)	Fälle (n = 219)	Kontrollen (n = 529)	Fälle (n = 265)
CRP [mg/l]	2,2	3,1 $p < 0,001$	1,08	1,68 $p < 0,001$
TNF- $\alpha$ [mg/l]	1269	1438 $p < 0,001$	1506	1513 ns
Interleukin 6 [mg/l]	1,65	1,99 ns	1,53	1,86 ns
LDL-Cholesterin [mg/dl]	132,2	142,9 $p < 0,001$	127,0	135,6 $p < 0,001$

Tabelle 2: Relatives Risiko (RR) für ein koronares Ereignis bei den verschiedenen Stufen von TNF- $\alpha$  und von CRP, Vergleich der fünften (= höchsten Stufe) mit der niedrigsten. Für die übrigen drei Stufen ergibt sich ein linearer Zusammenhang

	Frauen		Männer	
	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	Fälle
TNF- $\alpha$ [mg/l]	< 928	> 1500	< 100	> 1800
RR	1	2,57 $p < 0,001$	1	1,06 ns
CRP [mg/l]	< 0,8	> 6,0	< 0,5	> 3,0
RR	1	2,18 $p < 0,001$	1	2,8 $p < 0,001$

Berücksichtigung zusätzlicher Einflussfaktoren wie Alter, BMI, Raucherstatus, Diabetes und Hypertonie. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Nach einer Adjustierung an weitere Faktoren, insbesondere an Diabetes und Hypertonie, verschwand die Signifikanz

Die wesentlichen Ergebnisse waren:

1. Durch die Statintherapie wurden sowohl CRP als auch LDL-Cholesterin gesenkt auf Werte von 2 mg/l bzw. 70 mg/dl (Median).
2. Die beiden Werte sind aber nicht korreliert: die CRP-Werte werden unabhängig von den Cholesterinwerten gesenkt.

Die Anzahl von Reinfarkten, ausgedrückt in Anzahl pro 100 Patienten und pro Jahr, ist am niedrigsten, wenn sowohl CRP unter 1 mg/l als auch LDL-Cholesterin unter 70 mg/dl liegen (s. Tabelle 3).

## Literatur

1. Pai JK, Pischon T, Ma J et al.: Inflammatory markers and the risk of coronary

heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599–2610.

2. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al.: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28.

3. Prentice R, Breslow N: Retrospective studies and failure time models. *Biometrika* 1978; 65: 153–158.

Tabelle 3: Reinfarkttrisiko in Abhängigkeit vom Niveau des CRP und des LDL-Cholesterins.

Plasmaspiegel	Erwartete Anzahl von Reinfarkten pro 100 Pat. pro Jahr
LDL > 70 mg/dl	4,0
LDL < 70 mg/dl	2,7
CRP > 1mg/l	3,8
CRP < 1mg/l	2,1
LDL > 70 mg/dl & CRP > 1 mg/l	4,5
LDL > 70 mg/dl & CRP < 1 mg/l	3,1
LDL < 70 mg/dl & CRP > 1 mg/l	2,3
LDL < 70 mg/dl & CRP < 1 mg/l	1,9

Prof. Dr. med. Dipl. Math. R. Repges, Aachen

rrepges@mi.rwth-aachen.de

## FAZIT

Das Infarkttrisiko ist besonders hoch, wenn neben dem LDL-Cholesterin auch das CRP erhöht ist. Umgekehrt ist das Risiko für einen Reinfarkt besonders gering, wenn neben dem Cholesterin auch das C-reaktive Protein gesenkt wird, was durch eine Statintherapie erreicht werden kann.

Leider versuchen die Autoren keine Interpretation dieser Befunde. Es bleibt offen, ob dabei zum Beispiel entzündliche Prozesse in der Endothelwand oder Nekrosen des Myokards eine Rolle spielen.

## Clopidogrel im Vergleich mit ASS/Esomeprazol bei Patienten nach Ulkusblutung

In US-Therapierichtlinien wird für Patienten, die nach ASS schwere gastrointestinale UAW aufwiesen, Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse empfohlen. Dieses Vorgehen ist auch bei uns üblich. Amerikanische Autoren (1) wollten diese Empfehlung wissenschaftlich begründen und randomisierten 320 Patienten, die eine Ulkusblutung hinter sich hatten und *Helicobacter pylori* negativ waren bzw. durch Therapie geworden waren. Davon erhielten 161 Patienten Clopidogrel, 75 mg/Tag zusammen mit einem Placebo-Präparat, das dem Esomeprazol (Nexium®) äußerlich ähnlich war und das 2 x täglich eingenommen werden musste. Die restlichen 159 Patienten erhielten 80 mg ASS/Tag und 20 mg Esomeprazol, 2 x täglich. Die Studie dauerte 12 Monate. Der Endpunkt war ein Rezidiv der Ulkusblutung. Dieses Er-

eignis trat bei 13 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und bei einem Patienten in der Gruppe ASS/Esomeprazol auf. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant. Die Zahl der ischämischen Komplikationen unterscheidet sich kaum (ASS/Esomeprazol 11, Clopidogrel 9). Auch bei den hämorrhagischen Komplikationen besteht kein statistischer Unterschied.

Bemerkenswert ist, dass bei dieser Studie – im Gegensatz zu vielen anderen – nur *Helicobacter pylori* negative Patienten eingeschlossen waren bzw. Wert darauf gelegt wurde, zunächst den *Helicobacter* zu beseitigen.

Zu den Kosten: Sind 2 x 20 mg/Tag Esomeprazol erforderlich, so ist die Kombination mit ASS nicht billiger als die Verordnung von Clopidogrel 75 mg/Tag.

## Literatur

1. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al.: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–244.

Hö

## FAZIT

Einer generellen Empfehlung, nach einem durch ASS induzierten Ulkus Clopidogrel zu verwenden, ist mit dieser Studie der Boden entzogen. Die Verwendung von ASS zusammen mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) scheint nach dieser Untersuchung günstiger zu sein (s. a. Indikationen zu PPI, Seite 95 in diesem Heft).

# Sind Sirolimus freisetzende Stents besser als unbehandelte?

Als Achillesferse der perkutanen koronaren Intervention bei manifester koronarer Herzkrankheit gilt die Restenose-Rate im revascularisierten Gefäßsegment. Die Applikation intrakoronarer Stents nach Ballondilatation hat dabei zu einem verbesserten Ergebnis geführt. Als weiterer Fortschritt hat sich in neueren Studien die Verwendung medikamentös beschichteter Stents erwiesen. Die Restenoserate und die Häufigkeit kardialer Komplikationen wurden dadurch bei Gefäßen mit geringerem Restenoserisiko, aber auch bei langstreckigen und komplexen arteriosklerotischen Läsionen vermindert. Bei Koronargefäßen mit kleinem Durchmesser hingegen sind die Resultate nicht eindeutig, wahrscheinlich deswegen, weil dabei besondere Risiken, wie z. B. Diabetes mellitus, besonders wirksam sind und außerdem bei geringerem Lumen auch eine nur geringe Neointimahyperplasie stenosierend ist.

In einer randomisierten, einfachblinden, prospektiven Studie bei 257 Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Intervention unterziehen mussten und arteriosklerotische Stenosen in kleineren Koronargefäßen (kleiner als 2,75 mm) aufwiesen, wurde an 20 italienischen Zentren der Effekt Sirolimus-beschichteter Stents mit dem unbeschichteter

über einen Zeitraum von 8 Monaten verglichen (1). Primäre Zielgröße war die Restenoserate nach 8 Monaten, sekundäre Endpunkte der anatomische prozentuale Erfolg (In-Stent-Stenose weniger als 30 % und schwerwiegende kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse im Untersuchungsintervall).

Bei einem mittleren Durchmesser des behandelten Gefäßsegmentes von 2,2 mm und einer Stenosestrecke von 11,8 mm betrug die Restenoserate bei unbeschichteten Stents 53,1 % (60/113 Patienten) und nur 9,8 % (12/123 Patienten) nach Sirolimus-beschichteten Stents. Auch die Häufigkeit von bedeutsamen kardialen Ereignissen (Myokardinfarkte, perkutane oder operative Revaskularisation) war durch die Applikation von Sirolimus-beschichteten Stents reduziert (31,3 % gegenüber 9,3 %). Da die Struktur beider Stents identisch war, ist davon auszugehen, dass die Freisetzung von Sirolimus die Ergebnisse verbesserte. Die hohe Restenoserate in der mit unbeschichteten Stents behandelten Gruppe demonstriert, dass eine Hochrisikogruppe untersucht wurde.

Es bleibt nachzutragen, dass zwischen den Kosten eines einfachen Stents und denen eines mit Sirolimus beschichteter Stents eine Zehnerpotenz liegt.

## Literatur

1. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al.: Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 2727–2734.

Prof. Dr. med. H. J. Gilfrich, Frankfurt  
j.gilfrich@web.de

## FAZIT

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studie belegen eindrucksvoll, dass die Verwendung Sirolimus-beschichteter Stents auch bei geringerem Gefäßlumen effektiv die Restenoserate und auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen über einen Zeitraum von 8 Monaten reduziert. Ergebnisse kontrollierter Studien mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer und Berücksichtigung der Gesamtmortalität sind jedoch wünschenswert. Die Kosten des beschichteten Stents sind etwa 10-mal so hoch wie die eines einfachen.

## Aus der Praxis – Für die Praxis

# Immunglobuline bei Morbus Alzheimer – eine fahrlässige Irreführung

Am 23. September 2004 erschien in der „Deutschen Apothekerzeitung“ folgende Notiz (1): „Immunglobuline, die heute beispielsweise schon zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt werden, können möglicherweise auch Alzheimer-Patienten helfen. Zu diesem Ergebnis kommt zumindest eine Pilotstudie mit 5 Patienten, die an der Univer-

sität Bonn durchgeführt wurde“. Als Quelle für diese Meldung wurde die Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn angegeben (2).

Was steckt hinter diesem Vorgang? Eine Alzheimer-Forscherguppe aus verschiedenen deutschen und einer amerikanischen Universitätsklinik hat in einer

Pilotstudie 5 (in Worten fünf!) Alzheimerpatienten über sechs Monate alle vier Wochen ein intravenöses Immunglobulin verabreicht. Immunglobuline enthalten u. a. Antikörper gegen ein Protein, das als „Hauptverdächtiger“ bei der Auslösung der Alzheimererkrankung gilt. Nach sechsmonatiger Immunglobulingabe ging die Konzentration dieses

Proteins in der Hirnflüssigkeit der Patienten um 1/3 zurück. Die kognitiven Fähigkeiten der Probanden verbesserten sich leicht (2).

Immunglobuline sind als natürliche Spenderprodukte breit verfügbar und praktisch ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Es steht außer Frage, dass eine wirksame und kausale Therapie des Morbus Alzheimer mit einem solchen Globulinalgemisch äußerst hilfreich, wenn auch teuer wäre. Die derzeitige Therapie des Morbus Alzheimer mit Acetylcholinesterasehemmern oder NMD-Antagonisten ist völlig unbefriedigend. Insbesondere wenn man den tatsächlichen therapeutischen Nutzen in Relation zu den Kosten setzt.

Dennoch ist eine „Erfolgsmeldung“ nach dem Einsatz bei lediglich fünf Probanden ein schlichter Fallbericht ohne jede Evidenz und Relevanz, der auch dadurch nicht aufgewertet werden kann, dass er im „Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry“ publiziert wurde (3). „Si tacuisses!“ möchte man

den jungen Alzheimer-Forschern in Bonn und Indianapolis zurufen. Oder benötigt man solche Publikationen, um Forschungsgelder rekrutieren zu können?

Für die Praxis gilt: Immunglobuline sind bei der Indikation Alzheimer nicht zugelassen und nicht verordnungsfähig. Die bisherige Beleglage rechtfertigt einen solchen Einsatz in keinem einzigen Fall. Dies gilt auch dann, wenn Patienten oder ihre Angehörigen diese teure Therapie auf eigene Kosten durchführen lassen wollen. Ein Wunsch, den man angesichts der therapeutisch nur moderaten Effekte mit den für die Behandlung des Morbus Alzheimer zugelassenen Präparaten verstehen kann.

## FAZIT

Die Verordnung von Gammaglobulinen bei M. Alzheimer ist ein nicht zu rechtfertigender Off-label-use.

## Literatur

1. Immunglobuline für Alzheimerpatienten: Deutsche Apotheker Zeitung 2004; 144: 4272.
2. Dodel RC: Immunglobuline scheinen gegen Alzheimer zu helfen. Pressestelle der Uni Bonn 2004; Presseinformation 405.
3. Dodel RC, Du Y, Depboylu C et al.: Intravenous immunoglobulins containing antibodies against  $\beta$ -amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 1472–1474.

Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt/M.  
Juergen.Bausch@kvhessen.de

Im Hinblick auf die vorliegende Darstellung erinnern wir daran, dass wir zu diesem Problem in AVP 2/2002 Seite 8f. Stellung genommen haben. Dies kann unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) im Internet abgerufen werden.

Die Redaktion.

## Zahnextraktion bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Die orale Antikoagulation (OA) mit Coumarinderivaten, wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) gehört zum Alltag jeder hausärztlichen Praxis. Sie erfolgt meist zur Primär- oder Sekundärprophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Herzrhythmusstörungen, Herzklappenersatz oder zur Behandlung akuter Thromboembolien, z. B. der frischen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie. Die befristete oder lebenslange OA basiert somit meist auf einer vitalen Indikation. Auch kurzfristige Unterbrechungen der OA, insbesondere beim künstlichen Mitralklappenersatz, können zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen führen. Die Indikation zur OA muss jedoch stets gegen das damit verbundene Blutungsrisiko abgewogen werden. So treten bei 1–2 von 100 oral antikoagulierten Patienten pro Jahr behandlungsbedürftige

Blutungskomplikationen auf. Ferner muss im Vorfeld operativer Eingriffe darüber entschieden werden, ob der geplante Eingriff mit einer Fortsetzung der OA vereinbar ist oder ob aufgrund des damit verbundenen Blutungsrisikos eine Unterbrechung der OA mit oder ohne überlappende Heparin-Prophylaxe erforderlich ist. Es stellen sich somit stets zwei essentielle Fragen:

1. Wie hoch ist das je nach Eingriff zu erwartende Blutungsrisiko bei Fortsetzung der OA?
2. Wie hoch ist das je nach Indikation der OA zu erwartende thromboembolische Risiko im Falle einer Pause der OA oder Umstellung auf Heparin?

Bezogen auf die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist die Entscheidungsfindung leicht zu Gunsten einer Fortset-

zung der OA bei kleinen Eingriffen, etwa der einer unkomplizierten Zahnfüllung sowie zu Gunsten einer Umstellung auf Heparin bei größeren kieferchirurgischen Eingriffen zu stellen. Bei einer Vielzahl von Eingriffen, wie z. B. der einer Zahnextraktion, können bei Fortsetzung der OA größere Blutungen auftreten, sodass die Entscheidung nicht eindeutig ist und in der Praxis entsprechend unterschiedlich gehandhabt wird. Obgleich die Konstellation OA und Notwendigkeit einer Zahnextraktion extrem häufig vorkommt, gibt es nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Thema. In einer solchen prospektiven kontrollierten Studie (1) wurden an 109 oral antikoagulierten Patienten Zahnextraktionen durchgeführt. Bei 57 Patienten wurde die OA unvermindert fortgesetzt, und es traten in 15 (26%) Fällen Nachblutungen auf. Dem gegenüber traten bei 7 von 52 Patienten (14%) Nachblu-

tungen auf, nachdem die OA an zwei Tagen vor dem Eingriff ausgesetzt wurde. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant, und es traten keine ernsten Blutungen auf. Die Autoren schließen hieraus, dass insbesondere auch angesichts möglicher thromboembolischer Komplikationen die OA bei Zahnextraktionen nicht unterbrochen werden sollte.

Zu gleichen Ergebnissen kommt eine zusammenfassende Analyse retrospektiver Daten an insgesamt 950 Patienten (2.400 Eingriffe) mit fortgesetzter OA gegenüber 575 Patienten, bei denen die OA unterbrochen worden war (2). In der ersten Gruppe entwickelten 12 Patienten (1,3 %) Blutungskomplikationen, die mit lokalen Maßnahmen alleine nicht zu beherrschen waren. Bei 9 dieser 12 Patienten lag der INR allerdings oberhalb des empfohlenen Bereichs (Überdosierung), sodass letztlich nur bei 3 (< 0,31 %) Eingriffen trotz eines INR im therapeutischen Bereich weiterreichende, allerdings beherrschbare Blutungskomplikationen auftraten. Dem gegenüber traten bei 5 von 575 Patienten (0,95 %), bei denen eine Unterbrechung der OA vorgenommen worden war, thromboembolische Komplikationen auf, von denen 4 an den Komplikationen verstarben. Aufgrund dieser Studie erfolgte eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (3), dass bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen das Risiko einer Fortsetzung der OA geringer ist als das potentiell lebensbedrohliche thromboembolische Risiko bei Unterbrechung der OA.

Eine Reihe von Arbeiten befasste sich mit der Frage der lokalen Wundbehandlung zur Vermeidung von Blutungen nach Zahnextraktion bei Patienten mit fortgesetzter OA. In einer plazebokontrollierten doppelblinden randomisierten Studie (4) erfolgte im Anschluss an die Zahnextraktion eine regelmäßige Mundspülung (10 ml der Lösung 4 x täglich 2 Minuten über 7 Tage) mit einer 4,8 %igen Tranexamsäurelösung (Cyklokapron®) im Vergleich zu Wasser ohne Tranexamsäure. Nachblutungen traten bei 8 von 20 Patienten in der Plazebogruppe gegenüber nur bei 1 von 19 in der Verum-Gruppe auf.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine andere allerdings nicht kontrollierte Studie, in der die hämostatische Wirksamkeit von Kollagenvlies mit der von Tranexamsäure verglichen wurde (5). So traten Nachblutungen bei 6 von 31 Patienten (19 %) auf, die ein Kollagenvlies erhalten hatten gegenüber 2 von 32 (6 %), die mit lokaler Tranexamsäurespülung behandelt worden waren. Die Tranexamsäurebehandlung bei unveränderter OA war sogar der Gruppe überlegen, in der eine vorherige Reduktion der Warfarin-Dosis (Coumadin®) vorgenommen und die Mukosa lediglich vernäht wurde. Nachblutungen traten in letzterer Gruppe bei 15 von 38 (40 %) auf, was gegenüber der mit Tranexamsäure behandelten und unverändert oral antikoagulierten Gruppe signifikant erhöht war.

**Literatur**

1. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ et al.: Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248–252.

2. Wahl MJ: Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 77–81.

3. Schmelzeisen R: Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulantientherapie. *Zahnärztliche Mitteilungen* 2002; 54.

4. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M: Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320: 840–843.

5. Bublitz R, Sommer S, Weingart D et al.: Hämostyptische Wundversorgung bei Marcumarpatienten. Kollagenvlies vs. Tranexamsäure. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: 240–244.

## Literatur

1. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ et al.: Can warfarin be continued during dental

*Dr. med. Wolfgang Mondorf,  
Frankfurt am Main  
Haemostas-frankfurt@t-online.de*

## FAZIT

Aufgrund fehlender Daten kontrollierter Studien kann keine abschließende Stellungnahme zur Frage der oralen Antikoagulation (OA) bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen erfolgen. Es existieren jedoch keine Berichte darüber, dass in Folge der Fortsetzung der OA eine schwere oder gar tödlich verlaufende Blutung aufgetreten wäre. Dem gegenüber wurde, wenn auch selten, über tödliche thromboembolische Komplikationen als Folge der Unterbrechung der OA im Rahmen eines zahnärztlichen Eingriffes berichtet, sodass nach heutigem Kenntnisstand und entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaft in den meisten Fällen zu einer Fortsetzung

der OA im Rahmen eines zahnärztlich-chirurgischen Eingriffes geraten werden kann. Eine INR-Kontrolle am Vortag oder besser noch am Tag des Eingriffes sei jedoch dringend empfohlen, um INR-Werte oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereiches (Überdosierungen) zum Zeitpunkt des Eingriffes zu erkennen. Bei Eingriffen mit erwartungsgemäß hohem Blutungsrisiko sind Mundspülungen mit verdünnter Tranexamsäurelösung (Cyklokapron®) sowohl während des Eingriffes als auch an den Folgetagen zu empfehlen. Das Mittel ist allerdings für diese Anwendung in Deutschland nicht zugelassen.

# Zum Artikel „Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren“ (1) schrieben uns aufmerksame Leser:

Sie haben zurecht den hohen Stellenwert von PPI in der Behandlung und Prophylaxe NSAR-bedingter Komplikationen hervorgehoben (1). Aufgrund der gebotenen Kürze wurde jedoch die Wertigkeit verschiedener Pharmaka bei der Prophylaxe und Therapie NSAR-induzierter Ulkuskomplikationen nicht getrennt dargestellt. Die Feststellung, dass PPI in der Prophylaxe NSAR-bedingter Ulzera effektiver sind als H<sub>2</sub>-Antagonisten und Misoprostol, ist in der Literatur nicht belegt. Laut Cochrane Review ist Misoprostol das effektivste Arzneimittel auf diesem Gebiet: nur für diese Substanz konnte bisher die Wirksamkeit im Hinblick auf klinische Endpunkte (Ulkusblutungen) nachgewiesen werden (2). Famotidin 40 mg/Tag (doppelte zugelassene Dosierung) wird als gleichwertig zu Omeprazol 20 mg bezügl. endoskopischer „Endpunkte“ dargestellt (2). Sowohl für PPI als auch für H<sub>2</sub>-Blocker gibt es nur Studien zur Verringerung endoskopisch beobachteter Ulzera („Surrogatendpunkte“), die tatsächliche Verringerung der GI-Blutungen bzw. klinisch beobachteter Ulzera kann nur durch Analogieschlüsse abgeschätzt werden.

Der therapeutische Nutzen von Misoprostol ist aufgrund seiner Nebenwirkungen stark eingeschränkt, für die hohe Dosierung von H<sub>2</sub>-Antagonisten liegt keine Zulassung vor. Aus diesen Gründen werden PPI zur Prophylaxe von NSAR-Ulzera empfohlen und verfügen auch über die entsprechende Zulassung.

### Literatur

1. Madisch A: Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31: 80.
2. Rostom A et al.: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296.

*Jacek Szymanski, Arzt, Prof. Dr. med.  
Petra A. Thürmann, Witten-Herdecke  
jszymanski@wuppertal.helios-  
kliniken.de*

### Antwort unseres Autors:

Sie geben an, dass es in der Literatur nicht belegt sei, dass PPI in der Prophylaxe NSAR-bedingter Ulzera effektiver sind als H<sub>2</sub>-Antagonisten und Misoprostol. In der Omnimium-Studie (1) konnte jedoch gezeigt werden, dass Omeprazol in der Prävention von NSAR-Ulzera effektiver war als Misoprostol. Dieselbe Arbeitsgruppe publizierte im selben Jahr an gleicher Stelle eine Studie, in der Omeprazol ebenfalls in der Prophylaxe von NSAR-Ulzera effektiver war als Ranitidin (2). Auf dem letztjährigen amerikanischen Gastroenterologenkongress in New Orleans konnte ebenfalls in einer Studie gezeigt werden, dass Esomeprazol hinsichtlich der Prävention von NSAR-Ulzera Placebo signifikant überlegen ist (3; 4). Auch ist die Abheilungsrate von NSAR-Ulzera unter fortgesetzter NSAR-Therapie unter dem PPI Esomeprazol signifikant höher als unter Ranitidin (5). Es ist richtig, dass es sowohl für PPI als auch für H<sub>2</sub>-Blocker nur Studien zur Verringerung endoskopisch beobachteter Ulzera gibt und die Verringerung der GI-Blutungen als Studienendpunkt bisher nicht gezeigt werden konnte. Da aber die GI-Blutungen in der Regel aus Ulzerationen entstehen, kann die Wirkung der PPI auf diesen Endpunkt übertragen werden.

Aufgrund der Kürze des Artikels sollten im Beitrag nur die mit Studien abgesicherten Effekte von PPI mit daraus abgeleiteten Indikationsgebieten abgehandelt werden, sodass auf Off-label-Verwendung der PPI wie z. B. in der Stressulcusprophylaxe nicht eingegangen wurde, zumal hier, wie die Briefschreiber richtig anmerken, keine Studien vorliegen.

### Literatur

1. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al.: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727–734.
2. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al.: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719–726.
3. Scheimann JM, Vakil N, Hawkey CJ et al.: [638] Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at-risk patients on continuous non-selective or COX-2-selective NSAID therapy. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 / Suppl 2): A-82.
4. Yeomans N, Scheimann JM, Hawkey CJ et al.: [W1278] An evidence-based analysis of esomeprazole therapy versus placebo for the prevention of gastric or duodenal ulcers in at-risk continuous NSAID users. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 / Suppl 2): A-604.
5. Goldstein JL, Johanson J, Hawkey CJ et al.: [W1310] The comparative healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or nonselective NSAIDs. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 / Suppl 2): A-610.

*Dr. med. A. Madisch, Dresden  
ahmed.madisch@uniklinikum-  
dresden.de*

# Die AkdÄ trauert um Professor Martin Wienbeck

Professor Dr. med. Martin Wienbeck verstarb am 27. April 2005 an den Folgen eines Verkehrsunfalls. Das Schicksal ereilte ihn in Kabul/Afghanistan, als er mit seinem Fahrrad auf dem Weg in ein Ministerium war, um eines der zahllosen Genehmigungsverfahren zu durchlaufen, wie er es beim Aufbau einer Endoskopieeinheit seit zwei Jahren schon so häufig getan hatte. Er engagierte sich mit großem persönlichen Einsatz im Rahmen einer von ihm gegründeten Stiftung (Stiftung Wienbeck für medizinische Entwicklung) für eine verbesserte medizinische Versorgung in medizinisch unterversorgten Regionen.

Professor Wienbeck war außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. In dieser Funktion hat er zahlreiche wertvolle Beiträge verfasst, zuletzt auch für die Neuauflage des Buches „Arzneiverordnungen“, das Ende des Jahres 2005 erscheinen wird. Die Manuskripte hat er unter großen technischen Schwierigkeiten noch wenige Wochen vor seinem plötzlichen Tod fertig gestellt und aus Afghanistan per E-Mail übermittelt.

Martin Wienbeck wurde 1936 in Breslau geboren. Medizin studierte er in Marburg und Paris, danach war er Medizinalassistent und Assistenzarzt an den Universitätskliniken in Berlin, Leuven/Belgien und Marburg. Nach einem Forschungsaufenthalt in Iowa/USA habilitierte er sich 1972 an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg zum Thema „Elektromyographie im Verdauungstrakt“. Er erhielt eine C3-Professur an der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf, war langjähriger Mitarbeiter von Professor G. Strohmeyer und von 1983 bis 1987 dort stellvertretender Klinikdirektor. Von 1987 bis Ende 2001 leitete er als Direktor und Chefarzt die III. Medizinische Klinik des Klinikums Augsburg.

Seine Forschungsarbeiten zur Habilitation fanden ihre Fortsetzung in seiner wissenschaftlichen Arbeit bis zum Ausscheiden in Augsburg. Das Thema der gastrointestinalen Motilität blieb der wissenschaftliche Schwerpunkt, niedergelegt in einer großen Zahl von Originalarbeiten, Übersichtsarbeiten und Buchbeiträgen, der Leitung mehrerer internationaler Tagungen und der Mit-

gliedschaft im Editorial Board verschiedener Fachzeitschriften.

Martin Wienbeck galt als unermüdlicher Arbeiter, der auch in den Abendstunden kaum ein Ende finden konnte. Neben seinen großartigen wissenschaftlichen Leistungen war er ein ausgezeichneter Kliniker mit einem breiten internistischen Wissen. Vor allem aber war er ein herzlicher, stets zugänglicher Mensch, der bei all seinen Verdiensten um die Forschung und die ärztliche Tätigkeit die Karriere nie in den Vordergrund stellte. In seinem beruflichen und privaten Leben blieb er stets ein Idealist. Ganz in diese Linie passt die mühevollen und gleichzeitig unspektakuläre Arbeit beim Neuaufbau medizinischer Expertise in Afghanistan.

Die Arzneimittelkommission verliert ein wichtiges, von allen hochgeschätztes Mitglied, das sich verdient gemacht hat und fehlen wird. Vorstand und Geschäftsführung werden ihn in steter Erinnerung behalten.

*Prof. Dr. med. R. Gugler, Kabul  
gugler@gmx.de*

## Erratum

### AVP 2/2005, Seite 43

Testosteronsubstitution beim Mann

Im dritten Absatz, erster Satz muss es richtig lauten:

Es sollte zwischen primärem (hypergonadotropem) und sekundärem (hypogonadotropem) Hypogonadismus unterschieden werden.

Die Redaktion