

# AVP Arzneiverordnung in der Praxis

Neu erschienen!  
Arzneiverordnungen  
21. Auflage  
Bitte beachten Sie  
die letzte Seite!

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 33 · Ausgabe 1 · Januar 2006



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

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

## Impressum

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Beirat:

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

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Redaktion

N.N.

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, 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:  
EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung  
richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission  
abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement,  
Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2006



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

## Editorial

Europäische Gesundheitspolitik – wirklich im Interesse des Verbrauchers? Seite 2

## Das aktuelle Thema

Über die Doppelbödigkeit pharmakotherapeutischer Optionen:  
Die „Polypill“ und kardio-cerebrovaskuläre Erkrankungen Seite 3

Doping im Sport Seite 4

## Therapie aktuell

Malariaphylaxe und Therapie heute Seite 7

Wird es bald eine Impfung gegen Herpes zoster geben? Seite 8

Zum Problem der Therapietreue Seite 10

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Ciclesonid (Alvesco®), ein neues inhalatives Glukokortikoid Seite 12

Zum Nutzen von „Fischölkapseln“ nach Herzinfarkt Seite 14

Eszopiclon (Lunesta®, Estorra®) vs. Zopiclon Seite 15

Duloxetine (Cymbalta®) – ein neues Antidepressivum Seite 16

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schöllkraut – vor schweren Nebenwirkungen wird gewarnt! Seite 18

## Zitate

Atorvastatin bei Dialysepatienten mit Typ-2-Diabetes ohne positive Wirkung Seite 19

Echinacea angustifolia unwirksam bei experimenteller Rhinovirus-Infektion Seite 19

Antibakterielle Therapie als Sekundärprävention eines Herzinfarktes –  
kein Wirksamkeitsnachweis Seite 20

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Leserbrief: Missbrauch und Abhängigkeit während der analgetischen Therapie  
mit Opioiden Seite 21

## ... was uns sonst noch auffiel

Vitamin E – ein Radikalfänger ohne klinisch relevante Wirkungen Seite 23

## In eigener Sache

Ein neues Logo auf der Umschlagseite der AVP Seite 24

Erratum AVP 4/2005, Seite 119 Seite 24

# Europäische Gesundheitspolitik – wirklich im Interesse des Verbrauchers?

Liebe Leser,

in der Zeitschrift *Revue Prescrire*, die in Frankreich erscheint, keine Annoncen aufnimmt und die gleichen Ziele wie AVP verfolgt, erschien in der Rubrik „Politik“ der folgende Leitartikel (1). Wir haben ihn übersetzt und lassen ihn unkommentiert.

## Politik

Die Erfolge der Kampagne „Medicines in Europe Forum“ zeigen, dass durch öffentlichen Druck Angelegenheiten innerhalb der Europäischen Union in die richtige Richtung gelenkt werden können. Alles, was dazu nötig ist, sind Entschlossenheit, Beharrlichkeit, Einigkeit und stimmige Vorschläge.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, um in das öffentliche Geschehen einzugreifen. Man nehme beispielsweise den Fall der COX-2-Inhibitoren, insbesondere Celecoxib, ein Medikament, das trotz negativer klinischer Studien zur Behandlung von zwei Millionen Patienten verschrieben wurde. Warum wird dieses antiphlogistische Arzneimittel nach wie vor verschrieben? Warum wurde es nicht bereits vom Markt genommen?

Die verschreibenden Ärzte und Gesundheitsbehörden sollten sich stets vorsichtig verhalten, wenn irgendwelche Zweifel hinsichtlich der Risiko-Nutzen-Bilanz eines neuen Arzneimittels bestehen. Es gibt mehrere Gründe, warum Celecoxib weiterhin verschrieben wird: einige praktische Ärzte kennen die wahre Risiko-Nutzen-Bilanz nicht; andere Ärzte werden durch Firmenvertreter beeinflusst oder sie verlängern Verordnungen, die ursprünglich von so genannten Spezialisten, die auch Opfer von Firmenfehlinformationen sind, erstellt wurden. Manchmal ist es der Patient selbst, der, durch Medienkampagnen getäuscht, ein bestimmtes Arzneimittel fordert.

Die Situation wäre weniger alarmierend, wenn die Europäische Aufsichtsbehörde sowie ein Großteil der nationalen Behörden ihre Arbeit ordnungsgemäß durchführen würden. Da sie finanziell von Pharmaunternehmen unterstützt werden, wollen sie keinerlei Entscheidung treffen, die ihre Haupteinnahmequelle unterminiert. Nach und nach beginnen die Aufsichtsbehörden, ihre Hauptaufgabe, nämlich das öffentliche Gesundheitswesen zu fördern und zu schützen, zu vernachlässigen.

Die Regierungen kamen und gingen innerhalb der letzten Jahrzehnte, und keine war in der Lage, die schrittweise Umformung der Aufsichtsbehörden in kleine Dienstleistungsunternehmen der Pharmaindustrie zu stoppen. Entscheidungen, welche die industriellen Geldgeber verärgern könnten, werden hinausgeschoben oder einfach vermieden.

Wir haben nun die Wahl zwischen einem Arzneimittelmarkt, der im Grunde eine gesetzefreie Zone ist und von unfähigen industrieorientierten Aufsichtsbehörden und Regierungen verwaltet wird, oder einem Arzneimittelmarkt mit einer klar definierten und deutlich festgelegten Priorität auf die Gesundheit. Was jetzt dringend in Europa gebraucht wird, ist eine weiträumige öffentliche Debatte zu dieser Thematik.

„Prescrire“ sowie andere ähnliche Organisationen sind der Auffassung, dass die Aufsichtsbehörden finanziell unabhän-

gig von der pharmazeutischen Industrie sein sollten\*.

Die Aufgabe ist es nun, die politischen Behörden davon zu überzeugen.

Die Politik und insbesondere die Gesundheitspolitik sollte aus mehr bestehen als großen Tönen und kurzfristigen Maßnahmen. In der Politik sollte dem großen öffentlichen Wohl mehr Beachtung geschenkt werden.

## Literatur

1. Politics. *Prescrire International* 2005; 14: 162.

\* Anmerkung der Redaktion: In gleicher Weise haben sich auch AkdÄ, Bundesärztekammer und Deutscher Ärztetag im Hinblick auf die geplante Umwandlung des BfArM in eine Deutsche Arzneimittelagentur (DAMA) kritisch geäußert.

## Über die Doppelbödigkeit pharmakotherapeutischer Optionen:

### Die „Polypill“ und kardio-cerebrovaskuläre Erkrankungen

Wie sagte doch der Spötter Juvenal (etwa 60 – etwa 135 n. Chr.): „Difficile est, satiram non scribere“ (es ist schwer, keine Satire zu schreiben).

Wald und Law (1) präsentierten 2003 ihre „Polypill“, ein Präparat aus sechs Bestandteilen: ein Statin (z. B. Atorvastatin 10 mg oder Simvastatin 40 mg), drei Antihypertensiva (z. B. ein Thiazid-Diuretikum, ein Beta-Blocker und ein ACE-Hemmer, jeweils in halber Standarddosis), dazu Folsäure (0,8 mg) und Acetylsalicylsäure (75 mg). Mit dieser Formulierung soll nach Meinung der Autoren das Risiko einer ischämischen Herzerkrankung um 88 % und das Risiko eines Schlaganfalls um 80 % gesenkt werden können. Daraufhin wurden zwei Zielgruppen für das Präparat postuliert: 1. Alle Menschen, die ihr 55. Lebensjahr erreicht haben (Primärprävention) und 2. auch jüngere Patienten, bei denen kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen (Sekundärprävention).

So einfach könnte Medizin sein, nicht nur für die „local healers“ in der dritten Welt, sondern auch für die Therapeuten in der ersten Welt. Vom volkswirtschaftlichen Nutzen ganz zu schweigen – könnte doch einerseits die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung drastisch reduziert werden und andererseits wäre Profit ohne Forschung ein Grund zum Jubel für alle „Shareholders“.

Nur zwei Jahre später legten Hippisley-Cox und Coupland (2) eine „abgespeckte“ Variante vor. In einer prospektiven Kohortenstudie mit Fall-Kontroll-Analyse wurden alle Patienten mit der Erstdiagnose ischämische Herzkrankheit (KHK) zwischen Januar 1996 und Dezember 2003 in Großbritannien einbezogen. Fälle waren die verstorbenen und Kontrollen waren die überlebenden Patienten. Bewertet werden konnten 2.266 Fälle und 9.064 Kontrollen. Das Haupt-

ergebnis war glamourös: „*Drug combinations associated with the greatest reduction in all cause mortality were statins, ASS, and  $\beta$  blockers (83 % reduction, 95 % confidence interval 77 % to 88 %); statins, ASS,  $\beta$  blockers, and angiotensin converting enzyme inhibitors (75 % reduction, 65 % to 82 %), ...*“.

Im Gegensatz zu Wald und Law (1) bezogen Hippisley-Cox und Coupland nur Patienten mit KHK ein. Es ist also eine reine neue Sekundärpräventionsstudie mit dem Endpunkt „Gesamt-Mortalität“. Die Komedikation mit einem ACE-Hemmer verschlechtert das Ergebnis!

Beide Arbeitsgruppen offerieren ihre Resultate – ohne das allerdings ausdrücklich anzugeben – als relative Risikoreduktion (RRR). Diese Werte sind immer wieder zu hinterfragen. In der Tabelle 1 werden die RRR nach (2) angegeben und durch die ARR (absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion)-Werte und die NNT (number needed to treat)-Werte von mir ergänzt.

**Tabelle 1: Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit durch unterschiedliche Arzneikombinationen [mod. nach (2)]**

Arzneistoffe	RRR %	ARR %	NTT n
ASS, Beta-Blocker, Statin	83	4,9	20
ASS, Beta-Blocker, Statin, ACE-Hemmer	75	2,0	50
ASS, Statin, ACE-Hemmer	71	0,9	111
ASS, Beta-Blocker	62	5,3	19
ASS, Statin	61	1,5	67
Statin	47	0,2	500
ASS	41	1,7	59

**RRR:** relative Risikoreduktion. Rangfolge nach (2)  
**ARR:** absolute Risikoreduktion. Ereignisreduktion  
**NNT:** number needed to treat

Wie zu erkennen ist, sind die RRR-Werte nicht aussagekräftig. Sie sind wie üblich sehr hoch – also therapieirrelevant – und

verfälschen die wahre Situation. An den ARR- und den NNT-Werten ist zu erkennen, dass die Kombination ASS plus Beta-Blocker geringfügig wirksamer ist als die zusätzliche Kombination mit einem Statin. ASS allein ist wirksamer als die Kombination mit Statin oder Statin plus ACE-Hemmer.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei (2) um eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie handelt mit allen Risiken für Bias (to bias; beeinflussen, in eine bestimmte Richtung lenken) und Confounding (to confound; durcheinanderbringen, verwirren).

Immerhin wird deutlich, dass zur Nachbehandlung der ischämischen Herzkrankheit (Myokardinfarkt) Acetylsalicylsäure und Beta-Blocker (ARR = 5,3 %, NTT = 19) routinemäßig ausreichen. ACE-Hemmer spielen nur bei Herzinsuffizienz und zusätzlicher Hypertonie eine Rolle. Auf die Komedikation mit Statinen kann – von begründeten Indikationen abgesehen – verzichtet werden.

Ein Zitat von Francis Bacon (1561 – 1626) zum Schluss: „*Multitudo remedium est filia ignorantiae*“ (Ein Vielerlei

von Heilmitteln ist die Tochter der Unwissenheit).

## Literatur

1. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-1425.

2. Hippisley-Cox J, Coupland C: Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059-1063.

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

## FAZIT

Um Schlaganfälle oder ischämische Herzkrankheiten zu vermeiden, ist eine medikamentöse Primärprävention nicht indiziert. Eine Sekundärprävention bei Patienten nach ischämischer Herzkrankheit (Herzinfarkt) erfolgt mit einem Beta-Blocker und Acetylsalicylsäure. Ein ACE-Hemmer kann bei zusätzlicher Herzinsuffizienz oder Hypertonie angezeigt sein. Die Gabe von Statinen bedarf einer gesicherten Indikation. Die „Polypill-Strategie“ gehört zu den Tricks, um den unersättlichen Gesundheitsmarkt zu füttern.

# Doping im Sport

## Einleitung

Bei der Tour de France kam es 1967 zu einem spektakulären Todesfall: Tom Simpson starb in Zusammenhang mit der Einnahme von Amphetamin. Danach wurden vom Internationalen Radsportbund (UCI) und dem Internationalen Olympischen Komitee (IOC) Anti-Doping-Regeln aufgestellt.

Eine Überprüfung dieser Regeln erfolgt seitdem durch die Dopingkontrolle, bei der ein Athlet eine Urin- bzw. eine Blutprobe abgeben muss, die auf Anwesen-

heit einer Dopingsubstanz analysiert wird. Bei einem positiven Befund wird der Athlet entsprechend den Regeln sanktioniert. Diese Sanktion kann von einer Disqualifikation vom Wettkampf bis hin zu einer zweijährigen Sperre führen.

## Dopingdefinition im Leistungssport

Anti-Doping-Regeln wurden seit 1967 wesentlich durch das Internationale

Olympische Komitee (IOC) erarbeitet. Seit 2004 ist die Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) mit Sitz in Montreal (Kanada) für den Anti-Doping-Kampf richtungsweisend.

Für die Überprüfung der Einhaltung der Anti-Doping-Regeln bedarf es einer genauen Definition des Begriffes Doping. Die seit dem 01.01.2005 gültige Dopingdefinition der WADA und die Dopingliste sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1: Dopingdefinition der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA)

### Artikel 1 Definition von Doping

Doping ist definiert als ein- oder mehrmaliger Verstoß gegen die Anti-Doping-Regeln wie sie in Artikel 2.1 bis 2.8 ausgewiesen sind.

### Artikel 2 Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln

Die folgenden Artikel stellen Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln dar:

2.1 Die Anwesenheit einer verbotenen Substanz, deren Metaboliten oder eines Markers in einer dem Athleten entnommenen Probe (z. B. Urinprobe des Athleten)

2.2 Die Anwendung bzw. der Versuch der Anwendung einer verbotenen Substanz oder einer verbotenen Methode

2.3 Verweigerung oder Nichterfüllung (ohne ausreichende Begründung) der Abgabe einer Probe nach Aufforderung zur Dopingkontrolle entsprechend der Autorisierung durch die Anti-Doping-Regeln

2.4 Verhinderung der Verfügbarkeit bei Kontrollen außerhalb des Wettkampfes einschließlich des Unterlassens der Aufenthaltspflicht

2.5 Betrug oder der Versuch eines Betruges bei der Dopingkontrolle

2.6 Besitz von verbotenen Substanzen oder verbotenen Methoden

2.7 Weitergabe jeglicher verbotenen Substanz oder verbotenen Methode

2.8 Anstiftung, Mitbeteiligung, Unterstützung oder Ermutigung zur Anwendung oder zum Versuch einer Anwendung einer verbotenen Substanz oder verbotenen Methode oder jegliche Art der Beteiligung an einem Verstoß gegen die Anti-Doping-Regeln

Tabelle 2: Dopingliste der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA), Stand 1.1.2005

<p><b>I. Verbotene Substanzen und Methoden während und außerhalb des Wettkampfes</b></p> <p>S1 Anabole Wirkstoffe              Anabol Androgene Steroide (AAS)                  a) exogene AAS                  b) endogene AAS</p> <p>Andere anabole Wirkstoffe</p> <p>S2 Peptidhormone</p> <p>S3 <math>\beta_2</math>-Agonisten</p> <p>S4 Substanzen mit anti-estrogener Wirkung</p> <p>S5 Diuretika u. a. maskierende Substanzen<sup>1</sup></p> <p>M1 Verbesserung des Sauerstofftransports</p> <p>M2 Manipulationen</p> <p>M3 Gendoping</p>
<p><b>II. Verbotene Substanzen nur während des Wettkampfes</b></p> <p>S6 Stimulantien</p> <p>S7 Narkotika</p> <p>S8 Cannabinoide</p> <p>S9 Glucocorticosteroide</p>
<p><b>III. Verbotene Substanzen in speziellen Sportarten</b></p> <p>Alkohol</p> <p>Beta-Blocker</p>
<p><b>IV. Spezifizierte Substanzen</b></p> <p>Substanzen unter diesem Punkt können aufgrund ihrer leichten Verfügbarkeit und weiten Verbreitung in medizinischen Produkten u. U. unbeabsichtigt verwendet werden. Ein Dopingverstoß kann in diesem Fall zu einer reduzierten Sanktion führen.</p> <p>z. B. Ephedrin, Cannabinoide, Inhalierte <math>\beta_2</math>-Agonisten, alle Beta-Blocker, alle Corticosteroide, Alkohol</p>

Aktuelle Dopingliste der WADA unter [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)

<sup>1</sup>Maskierende Substanzen sollen den Nachweis von Dopingwirkstoffen verhindern bzw. erschweren.

Tabelle 3: Wirkstoffgruppen und möglicher Dopingeffekt

Substanz bzw. Methode	Gegeben um
S1 Anabole Wirkstoffe	den Muskelaufbau zu verbessern
S2 Peptidhormone	EPO – den Sauerstofftransport zu erhöhen HGH – den Muskelaufbau zu verbessern, Fettabbau HCG – die Testosteronbildung zu erhöhen
S3 $\beta_2$ -Agonisten	die Atmung zu erhöhen, den Muskelaufbau zu verbessern (Dopingeffekte mit der Ausnahme von Clenbuterol für die meisten $\beta_2$ -Agonisten nicht eindeutig)
S4 Substanzen mit anti-estrogener Wirkung	den Testosteronspiegel zu erhöhen (Dopingeffekte nicht eindeutig)
S5 Diuretika und maskierende Substanzen	Diuretika – das Körpergewicht zu reduzieren (z. B. in Sportarten mit Gewichtsklassen), um Urin zu verdünnen (Dopingnachweis erschweren) maskierende Substanzen – den Nachweis von Dopingsubstanzen zu verhindern
S6 Stimulanzien	die Leistung beim Wettkampf zu verbessern, sympathomimetische Wirkung, Verzögerung der Ermüdung, catecholaminähnliche Effekte
S7 Narkotika	Schmerzen zu dämpfen
S8 Cannabinoide	sich in Risikosportarten zu stimulieren (Angstreduktion, Erhöhung der Risikobereitschaft) (Dopingeffekte für andere Sportarten nicht eindeutig)
S9 Glucocorticosteroide	die Energiebereitstellung über Kohlenhydrate zu verbessern, mögliche euphorisierende Effekte (Dopingeffekte sind nicht eindeutig belegt)
M1 Blutdoping, künstliche Sauerstoffträger	den Sauerstofftransport zu verbessern
M2 Manipulationen	den Nachweis von Dopingsubstanzen zu verhindern
M3 Gendoping	Dopingwirkungen über die Stimulierung der Bildung körpereigener Hormone zu erreichen (sicherlich aktuell noch nicht möglich)
Alkohol	in Sportarten, wo eine sympathische Erregung zu Leistungsminderungen führen kann, optimale Leistungen zu erbringen (z. B. beim Schießen)
Betablocker	siehe Alkohol



Zu der jeweiligen Wirkstoffgruppe werden einzelne Beispiele aufgelistet, aber keine vollständigen Substanzlisten angegeben, die explizit alle verbotenen Wirkstoffe namentlich benennen.

Ein kritischer Punkt für die Aufstellung der Dopingliste bleiben die Kriterien, nach denen ein Wirkstoff bzw. eine Methode als dopingrelevant eingestuft wird. Zurzeit soll von den folgenden drei Punkten (a – c), wenn zwei gegeben sind, eine Klassifizierung einer Substanz bzw. Methode als Dopingwirkstoff oder Dopingmethode möglich sein:

- a) der Wirkstoff bzw. die Methode ist gesundheitsschädlich,
- b) der Wirkstoff bzw. die Methode führt zu einer Leistungssteigerung und
- c) der Einsatz des Wirkstoffes bzw. der Methode ist aus sportethischen Gründen nicht erwünscht.

Die Dopingliste unterliegt Veränderungen, die im Herbst eines jeden Jahres von der WADA bekannt gegeben werden und in der Regel mit Beginn des neuen Jahres in Kraft treten.

## Therapeutische Ausnahmeregelung

Der Anti-Doping-Code der WADA erlaubt Athleten die Anwendung von verbotenen Wirkstoffen zu medizinischen Zwecken, z. B. für chronische Erkrankungen wie Asthma.

Hierzu gibt es zwei Entscheidungsebenen, und zwar eine TUE (1) (Therapeutic Use Exemption) für chronische Erkrankungen und eine erleichterte TUE (2) für die inhalative Anwendung der Beta-2-Agonisten Formoterol, Salbutamol, Salmeterol und Terbutalin und von nicht systemisch applizierten Glukokortikoiden. Deutsche Athleten müssen eine TUE bei der Nationalen Anti-Doping-Agentur (NADA) Deutschland in Bonn beantragen. Hierzu gibt es besondere Verfahren, über die auf der Webseite der NADA [www.nada-bonn.de](http://www.nada-bonn.de) informiert wird.

Die Anwendung von Schmerzmitteln wie Aspirin, Diclofenac, Voltaren usw. (alle NSAR) im Humansport ist im Ge-

gensatz zum Pferdesport nicht verboten und kann zu therapeutischen Zwecken erfolgen. Generell sind unter der Gruppe der Narkotika nur einige ausgewiesene Schmerzmittel vom Morphintyp verboten. Im Gegensatz zu allen anderen Gruppen, zu denen einige Beispiele gegeben werden, aber grundsätzlich der Zusatz und „Wirkstoffe mit ähnlicher chemischer Struktur oder pharmakologischer Wirkung“ erfolgt, ist die Gruppe S2 mit elf Wirkstoffen in sich geschlossen<sup>2</sup>.

## Dopingkontrollen

Weltweit wurden 2004 ca. 170.000 Dopingkontrollen im Sport vorgenommen. Analysiert werden Kontrollproben von Laboratorien, die von der WADA akkreditiert sind. Weltweit sind dieses zur Zeit 33 Laboratorien. Davon befinden sich etwa 20 Laboratorien in Europa, zwei in Deutschland (Köln und Kreischa bei Dresden).

Von den Kontrollen sind in der Regel weltweit 1 % – 1,5 % der Proben positiv mit verbotenen Wirkstoffen. Bei den positiven Befunden führen die anabolen Wirkstoffe (2004 ca. 800) vor den Stimulanzien (2004 ca. 380) und den Diuretika (2004 ca. 160). Peptidhormone wie Erythropoetin (EPO) sind nur für Ausdauersportler von Interesse. Aufgrund der komplexen und kostenintensiven Analytik für EPO werden deshalb Zielkontrollen in geringerem Umfang auf EPO in Ausdauersportarten durchgeführt.

In Deutschland wurden im Jahr 2004 ca. 7.850 Dopingkontrollen vorgenommen, wobei 62 Proben mit verbotenen Wirkstoffen analysiert wurden. Im Detail: 22 Fälle mit Anabolika, 8 mit Tetrahydrocannabinol (THC), 7 mit Diuretika, 6 mit Stimulanzien, 6 mit Beta-Blockern, 6 mit Glukokortikoiden, 6 mit Beta-2-Agonisten (davon 4 mit Clenbuterol) und 1 Fall mit einem Antiestrogen.

<sup>2</sup>Verbotene Wirkstoffe der Gruppe S2 sind Buprenorphin, Dextromoramid, Diamorphin (Heroin), Fentanyl und Fentanylderivate, Hydromorphon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Pentazocin und Pethidin

## Literatur

WADA (2005). World-Anti-Doping-Code. Kanada: WADA. [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)

Informationen der Nationalen Anti-Doping-Agentur Deutschland (NADA). [www.nada-bonn.de](http://www.nada-bonn.de)

Informationen des Instituts für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln [www.dopinginfo.de](http://www.dopinginfo.de)

*Prof. Dr. sportwiss. Wilhelm Schänzer*  
[wilhelm@biochem.dshs-koeln.de](mailto:wilhelm@biochem.dshs-koeln.de)

## FAZIT

Doping im Sport wird im Leistungs- und Hochleistungssport seit 1967 mit zunehmender Intensität von nationalen und internationalen Sportorganisationen bekämpft. Die Anti-Doping-Regeln (Tabelle 1 und 2) sind umfangreicher und komplexer geworden, da die missbräuchliche Anwendung von Medikamenten zur Leistungssteigerung durch Sportler nicht auf die klassischen Dopingmittel wie Amphetamine und Anabolika beschränkt blieben (Tabelle 3). Mit der Aufnahme von Beta-2-Agonisten, Glukokortikoiden, Beta-Blockern und vielen weiteren Substanzen ist es auch für die therapeutische Versorgung von Sportlern schwieriger geworden, genau zu differenzieren, was erlaubt ist und was nicht. Ausreichende Informationen zur Medikamentenanwendung können über die Dopingbeauftragten der Sportfachverbände und am Besten über die Nationale Anti-Doping-Agentur in Bonn eingeholt werden.

## Malariaprophylaxe und Therapie heute

Nach neuen epidemiologischen Untersuchungen ist Malaria in den Tropen, vor allem in Afrika noch häufiger als man bisher gedacht hat (1). Das Risiko für Reisende liegt ohne Chemoprophylaxe bei 2 – 4 % pro Monat in Afrika (2). Neue Daten aus Schweden zeigen für Afrika 357 Fälle auf 100.000 Touristen (3). Die Malaria tropica ist eine lebensgefährliche Erkrankung, deshalb ist eine regelmäßige medikamentöse Prophylaxe sinnvoll, in einigen Gebieten mit geringem Risiko kann besser ein Medikament zur eventuellen Selbsttherapie mitgeführt werden (sog. Stand-by-Medikation).

Aktuelle Prophylaxe-Empfehlungen werden von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) herausgegeben. Sie legen fest, für welche Länder eine regelmäßige Chemoprophylaxe und für welche eine Stand-by-Medikation angeraten wird ([www.dtg.org](http://www.dtg.org)).

Am höchsten ist das Malariarisiko im subsaharischen Afrika – hier sollte generell eine regelmäßige Prophylaxe erfolgen, ebenfalls in Papua-Neuguinea. Für einige Gebiete mit einem mittleren Risiko wird bei Aufenthalten kürzer als sieben Tage keine Prophylaxe für nötig erachtet (weil die Malaria erst nach Rückkehr auftreten

und sofort behandelt werden kann, wenn der Patient bei entsprechenden Symptomen seinen Arzt aufsucht), bei Aufenthalten länger als sieben Tage sollte aber eine regelmäßige Prophylaxe eingenommen werden (z. B. Thailand in den Grenzprovinzen zu Myanmar und Kambodscha, indonesische Inseln östlich von Bali, und in Brasilien in den abgelegenen, wenig besuchten Provinzen Amapá, Rondônia und Roraima).

Ansonsten ist meist die Mitnahme eines Stand-by-Medikaments ausreichend.

Zur regelmäßigen Chemoprophylaxe sind geeignet Mefloquin (Lariam®), Atovaquon/Proguanil (Malarone®) und Doxycyclin. Zur regelmäßigen Prophylaxe kann man Mefloquin insbesondere dann einsetzen, wenn dieses bereits in der Vergangenheit gut vertragen wurde. Atovaquon/Proguanil weist seltener zentralnervöse Nebenwirkungen auf, es ist allerdings teurer und nur für Aufenthalte bis zu 28 Tagen im Malariagebiet zugelassen. Eine Alternative ist Doxycyclin, das allerdings für diese Indikation nicht zugelassen ist. Da die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit durch zahlreiche Studien belegt sind (4), ist ein „off-label-use“ möglich, der Reisende ist aber auf die Tatsache der Nichtzulassung für diese Indikation und den damit ver-

bundenen Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller hinzuweisen.

Ein unkomplizierte Malaria tropica wird heute mit Mefloquin (Lariam®), Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder mit Artemether/Lumefantrin (Riamet®) behandelt. Diese Medikamente sind auch zur Stand-by-Therapie geeignet. Eine komplizierte Malaria sollte auf einer Intensivstation mit Chinin oder Artesunate (in Deutschland nicht zugelassen) therapiert werden – Chinin kommt aber nur in Ausnahmefällen als Prophylaxemedikament in Betracht.

Mefloquin ist kontraindiziert bei Epilepsie, schweren Lebererkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenabusus sowie Erregungsleitungsstörungen im EKG. Mefloquin sollte in Südostasien wegen relativ häufigen Resistenzen nicht eingesetzt werden. Malarone® ist kontraindiziert bei schweren Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz. Doxycyclin ist kontraindiziert bei schweren Lebererkrankungen. Riamet® ist kontraindiziert bei Herzkrankheiten.

Zur Dosierung der Malariamedikamente bei der Prophylaxe und Therapie siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosierung von Malariamedikamenten

Medikament	Prophylaxe	Therapie bzw. Stand-by-Medikation
Artemether-Lumefantrin(Riamet®)	nicht geeignet	4 Tabl. initial, nach 8 Std. weitere 4 Tabl., dann 2 x 4 Tabl. an Tag 2 + 3
Atovaquon-Proguanil (Malarone®)	1 Tabl. pro Tag, 1–2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet	4 Tabl. als Einmaldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen
Doxycyclin* (zahlreiche Generika)	100 mg pro Tag, 1–2 Tage vor bis 4 Wo nach Aufenthalt im Malariagebiet	nicht geeignet
Mefloquin** (Lariam®)	1 Tabl. pro Wo 1 Wo vor bis 4 Wo nach Aufenthalt im Malariagebiet	3 Tabl. initial, 2 Tabl. nach 6 – 8 Std., 1 Tabl. nach weiteren 6–8 Std.

\* Galenische Formen als Monohydrat (1H<sub>2</sub>O) scheinen besser verträglich zu sein als Hyclat (HCl)

\*\* bei erstmaliger Mefloquin-Prophylaxe sollte 2–3 Wo vor Abreise begonnen werden um die Verträglichkeit zu überprüfen und evtl. noch wechseln zu können

## Literatur

1. Snow RW, Guerra CA, Noor AM et al.: The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005; 434: 214-217.

2. Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J et al.: Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993; 341: 1299-1303.

3. Askling HH, Nilsson J, Tegnell A et al.: Malaria risk in travelers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 436-441.

4. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R et al.: Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 327: 1078.

*Prof. Dr. med. G. Burchard, Hamburg  
gerd.burchard@bni-hamburg.de*

## FAZIT

Bei Reisen in Tropen und Subtropen sollte immer auf einen Mückenschutz geachtet werden, da neben der Malaria auch einige andere Krankheiten wie z. B. das Denguefieber durch Vektoren übertragen werden. Man muss sich immer überlegen, ob darüber hinaus eine medikamentöse Malariaphylaxe empfohlen werden sollte, eventuell muss man sich an Hand einer aktuellen Länderliste informieren ([www.dtg.org](http://www.dtg.org)). Eine regelmäßige Prophylaxe ist meist indiziert bei allen Reisen nach Afrika südlich der Sahara, in die Grenzprovinzen von Thailand und Kambodscha und auf die Inseln östlich von Bali bis Papua-Neuguinea und Salomonen sowie in einigen Provinzen Brasiliens.

# Wird es bald eine Impfung gegen Herpes zoster geben?

## Einführung

Infektionen durch das Varizella-Zoster-Virus (VZV) können sehr unterschiedlich verlaufen. In den meisten Fällen – in über 90 % – erkranken Kinder bereits im Vorschul- oder Schulalter an Windpocken. Die Erreger überschwemmen den Organismus und finden sich im Bläscheninhalt der Effloreszenzen. Der Tropismus des VZV erstreckt sich aber nicht nur auf Epithelzellen der Haut und Schleimhaut, sondern auch auf Zellen des peripheren und zentralen Nervensystems. In den Neuronen der hinteren Wurzeln der Spinalganglien und der Hirnnervenganglien bleibt das VZV lebenslang latent, um bei Nachlassen der Immunfunktion reaktiviert zu werden und einen Zoster auszulösen.

## Zosterrisiko

Das Krankheitsrisiko eines Zoster hängt vom Alter und Immunstatus ab. Ab dem 6. Lebensjahrzehnt nimmt die Zosterinzidenz dramatisch zu. Bei 80-jährigen oder älteren Menschen ist mit 4 – 11 Erkrankungen auf 1000 Personen zu rechnen. Das bedeutet, dass jeder Zweite, der das 85. Lebensjahr erreicht, einmal

während seiner Lebenszeit an Zoster erkrankt (1). Eine hohe Zosterinzidenz haben vor allem auch Patienten mit AIDS, malignen Lymphomen sowie nach Knochenmark- und Nierentransplantation. Beispielsweise ist die Zosterinzidenz bei Kindern, die an einer Leukämie erkrankt sind, 50- bis 100-fach höher als bei gleichaltrigen, gesunden Kindern (1). Auch Zosterrezidive werden bei diesen Patienten häufig beobachtet.

## Zosterablauf

Die Hauterscheinungen eines Zoster – gruppierte Papeln und Bläschen auf geröteter Haut – folgen dem halbseitigen Ausbreitungsgebiet der Nerven, aus deren Ursprungszellen die Viren ausgetreten sind. In den Bläschen lassen sich VZV nachweisen. Bei 10 – 20 % der Patienten ist der Zoster im Kopfbereich lokalisiert, wobei die Beteiligung von Ohr (Zoster oticus) und Auge (Zoster ophthalmicus) besonders gefürchtet ist.

## Zosterschmerz

Ein schwerwiegendes Problem stellt der Zosterschmerz dar. Brennende Schmer-

zen oder Sensibilitätsstörungen im Bereich der betroffenen und der benachbarten Dermatome treten oft schon 2 – 5 Tage vor dem Beginn der Hauterscheinungen auf („Prä-Zoster-Schmerz“). Sie werden auf eine Ganglionitis zurückgeführt und halten in aller Regel während der akuten Krankheitsphase an. Nach Abklingen der akuten Entzündung können irreversible Ganglienzellnekrosen zurückbleiben, die Ursache für die als postzosterische Neuralgie (PZN) bekannte chronische Schmerzsymptomatik sind. Schmerzen, die länger als vier Wochen fortbestehen oder nach einem schmerzfreien Intervall erneut auftreten, werden als PZN bezeichnet.

## Postzosterische Neuralgie

Das Risiko, an einer PZN zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Während Kinder praktisch nie und 40-jährige Patienten mit weniger als 10 % betroffen sind, leiden etwa 50 % der über 60-jährigen und etwa 70 % der über 70-jährigen Zosterpatienten unter einer PZN. Die Schmerzsymptomatik kann Monate bis Jahre dauern und die Lebensqualität der Patienten erheblich beein-



trächtigen, zumal selbst erfahrene Therapeuten oft machtlos sind.

## Zosterimpfung

Die beschriebenen Folgen einer VZV-Infektion sind Anlass genug, alle Bemühungen um eine Prävention eines Zoster mit Interesse zu verfolgen. Seit über drei Jahren läuft in den USA eine umfangreiche klinische Studie mit dem Ziel, den Schutzeffekt einer Impfung gegen Zoster zu prüfen. Jetzt wurden erste Ergebnisse publiziert (2), die hier in gebotener Kürze wiedergegeben werden.

## Design der Studie

In die Studie wurden nahezu 40.000 über 60 Jahre alte Personen einbezogen. Die Studie wurde randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert angelegt. Als Impfstoff diente eine Zostervakzine der Firma Merck. Hierbei handelte es sich um attenuierte VZV-Lebendviren vom Stamm OKA mit einem gegenüber dem üblichen Varizellenimpfstoff etwa zehnfachen PFU-Gehalt (> 18.000). PFU steht für „Plaque-Forming Unit“ und ist ein Ausdruck für den Antigengehalt des Impfstoffs.

## Ergebnisse der Studie

Nach einer durchschnittlich dreijährigen Beobachtungszeit konnte bei relativ guter Verträglichkeit des Impfstoffs die Zosterinzidenz der Geimpften im Vergleich zu den Plazebobehandelten gesenkt werden. Die Einzelheiten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

### Schlussfolgerung

Die Impfung reduzierte die Inzidenz der Zostereerkrankungen und der PZN signifikant, jedoch bei hoher NNT und hoher NTN.

Tabelle 1: Ergebnisse einer Zosterimpfung

Primärer Endpunkt: Erkrankung an Herpes zoster. Sekundärer Endpunkt: Postzosterische Neuralgie (PZN)

Beobachtungsdauer im Mittel: 3,12 Jahre

Ereignis	Plazebo (n = 19.270) %	Vakzine (n = 19.270) %	ARR %	NNT n	NTN n	RRR %
Zostererkrankungen	3,3	1,6	1,7	59	58	51,5
PZN	0,42	0,14	0,28	357	356	66,6

**ARR:** absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion); errechnet % Plazebo minus % Vakzine

**NNT:** number needed to treat; errechnet: 100 dividiert durch ARR

**NTN:** number treated needlessly; errechnet: NNT minus 1

**RRR:** relative Risikoreduktion; errechnet: ARR multipliziert mit 100 und dividiert durch % Plazebo

## Literatur

1. Sauerbrei A, Wutzler P (Hrsg.): Vari-cella-Zoster-Virus-Infektionen: Aktuelle Prophylaxe und Therapie. 1. Aufl.; UNI-MED science. Bremen, London, Boston: UNI-MED-Verlag, 2004.

2. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-2284.

Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin  
e-mail: schneeburk@gmx.de

## FAZIT

Zosterimpfung reduziert bei älteren Personen signifikant die Zosterinzidenz und die PZN. Ob angesichts der hohen NNT (number needed to treat) und NTN (number treated needlessly) die Impfung empfohlen werden kann, bleibt offen und

eine Frage der Praktikabilität (Preis, Akzeptanz). Der hier beschriebene Impfstoff ist zur Zulassung in Europa eingereicht. Eine Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) steht noch aus.

# Zum Problem der Therapietreue

Es ist ein kaum auszurottender Irrglaube – insbesondere bei jungen Ärztinnen und Ärzten – dass man ein Medikament nur verordnen müsse, und dann würde es auch eingenommen. Wie realitätsfern Ärzte in diesem Punkt sein können, kann man leicht erkennen, wenn man Verordnungsblätter z. B. bei Dialysepatienten sieht, die zwölf und mehr Medikamente aufzählen, von denen drei oder vier auch noch dreimal am Tag genommen werden müssen. Die KV Hessen veröffentlicht in ihrem Blatt „KVH aktuell“ gerne „Das Rezept des Monats“ und bringt z. B. (Jahrgang 10, Nr. 2, August 2005, Seite 4) einen Therapieplan aus einer Rehaklinik, die 19 Medikamente umfasst, von denen einige sogar mehrfach am Tage genommen werden müssen. Glaubt der verantwortliche Arzt, ein solcher Therapieplan würde auch nur *einen* Tag lang eingehalten?

Mit diesem für die Praxis so ungeheuer wichtigen, nicht desto weniger von einem Großteil der Ärzteschaft verdrängtem Problem beschäftigt sich ein Artikel im N Engl J Med (1). Die Autoren sind der Auffassung, dass man besser nicht von „Compliance“ sprechen sollte. Hierin steckt offenbar nach englischem Sprachgefühl zu sehr die Bedeutung von „Fügsamkeit“ oder „Willfährigkeit“. Sie ziehen daher den Ausdruck „adherence“

vor, der wohl für das englische Sprachverständnis eher den Charakter hat, dass an einer getroffenen Vereinbarung festgehalten wird. Die Autoren sind nämlich der Auffassung, dass jeder Behandlungsplan eine Art von therapeutischer Allianz oder einem Kontrakt zwischen Patienten und Arzt darzustellen hat. Dies würde eigentlich dem deutschen Begriff „Therapietreue“ ganz gut entsprechen, da wir ja auch von „Vertragstreue“ sprechen, wenn eine vertragliche Vereinbarung zwischen zwei Personen eingehalten wird.

Generell kann man sagen, dass die Therapietreue bei akuten Erkrankungen größer ist als bei chronischen Zuständen. Es gibt Untersuchungen, dass nach sechs Monaten einer Behandlung – z. B. mit einem Statin – die Therapietreue dramatisch sinkt. So fanden Benner et al (2), dass nach den ersten drei Monaten noch 79 % der Patienten ein verordnetes Statin einnahmen, und nur noch 56 % im darauf folgenden Vierteljahr.

Wie weit diese in USA gefundenen Daten auch auf Deutschland zu übertragen sind, wo bekanntlich die Medikation zumindest teilweise von der Krankenkasse bezahlt wird, ist schwer zu sagen. Die Möglichkeiten des Arztes, die fehlende Therapietreue festzustellen, sind be-

grenzt (Tabelle 1). Dies dürfte wohl auch eine Erklärung dafür sein, weshalb dieses Problem von so sehr vielen Ärzten verdrängt wird. Die genannten amerikanischen Autoren (1) schätzen, dass zwischen 33 – 69 % aller Krankenhauseinweisungen, die etwas mit Medikamenten zu tun haben, durch fehlende Therapietreue zustande kommen. Sie schätzen die Kosten, die hieraus entstehen, auf ungefähr 100 Milliarden Dollar (!) pro Jahr.

## Überprüfung der Therapietreue

Die einfachste und oft doch schon erfolgreiche Methode ist es, den Patienten bei jeder Konsultation zu fragen, wie er „mit dem Medikament XY klar kommt“, ob er Schwierigkeiten mit der Einnahme habe oder irgendwelche Nebenwirkungen verspüre. Mit dieser einfachen Frage lassen sich schon große Prozentsätze an fehlender Therapietreue aufdecken. Weiterhin sollte der Arzt, zumindest im Kopf, überschlagen, ob der Patient mit der zuletzt verschriebenen Packung überhaupt so lange hat auskommen können. Sollten sich in absehbarer Zeit elektronische Verordnungssysteme etablieren (3), so sollte hier eine entsprechende Abfrage und Rückmeldung eingebaut werden. Im Übrigen darf auf die Tabelle 1 verwiesen werden.

Tabelle 1: Methoden zur Überprüfung der Therapietreue

Test	Vorteile	Nachteile
<i>Direkte Methoden</i>		
Einnahme unter Aufsicht	Beste Methode	Patient kann die Pille im Mund verstecken. Die Methode ist für den Alltag nicht brauchbar.
Spiegelbestimmung	objektiv	Unterschiedliche Spiegel bei unterschiedlichem Metabolismus, teuer.
Messen biologischer Daten im Blut	objektiv	Teuer und aufwändig (Blutentnahme etc.)
<i>Indirekte Methoden</i>		
Patient berichtet selbst	einfach	Die Erinnerung des Pat. muss nicht exakt sein
Abzählen der Pillen	einfach	Daten werden durch den Patienten bestimmt.
Beurteilung des klinischen Ansprechens	einfach	Es können auch ganz andere Faktoren zu diesem Erfolg geführt haben.
Beurteilung physiologischer Parameter (z. B. Herzfrequenz bei Betablockern)	leicht zu machen	Das Ergebnis kann durch andere Ereignisse beeinflusst sein (z. B. schlechtere Resorption, verstärkter Metabolismus, fehlendes Ansprechen).
Patient führt Tagebuch	leicht zu machen	Man muss sich auf den Pat. verlassen

## Gründe für mangelnde Therapietreue:

Ein ganz wichtiger Punkt ist, wie häufig ein Medikament eingenommen werden muss. Nach einer Untersuchung von Claxton et al (4), betrug die Therapietreue bei 1-mal täglicher Einnahme knapp 80 %, bei 2-mal täglicher Einnahme knapp 70 %, bei 3-mal täglicher Einnahme 65 % und bei 4-mal täglicher Einnahme etwas über 50 %. Also: Wenn irgend möglich, 1-mal tägliche Einnahme. Weiterhin muss der Arzt den Patienten davon überzeugen, dass das Medikament tatsächlich nötig ist, er muss also, wie oben dargelegt, einen „Therapievertrag“ mit dem Patienten schließen. Weiterhin muss der Arzt auf den Beipackzettel und die dort aufgeführten UAW eingehen und dem Patienten klar machen, dass diese zwar eintreten *können*, keineswegs aber *müssen*, und dass er, wenn er Hilfe haben will, dieses Risiko in Kauf nehmen muss, so, wie er bei einer Flugreise nach Mallorca das Risiko in Kauf nehmen muss, dass seine Maschine Verspätung hat, auch in Mallorca kein schönes Wetter ist und dass im schlimmsten Fall die Maschine entführt werden oder abstürzen kann. Faktoren, die erkennen lassen, dass die Therapietreue schlecht sein wird, enthält Tabelle 2.

## Spezielle Situationen

Besonders schwierig – wegen des speziellen Krankengutes – ist die Therapietreue-Problematik bei *HIV-Infektionen*. Dass die moderne Therapie (5) nur sinnvoll ist, wenn sie auch konsequent durchgeführt wird, ist nicht schwer einzusehen. Die Kollegen in den entsprechenden Ambulanzen sind hier sehr gefordert. Bei der *Hypertonie*, einem klassischen Krankheitsbild, das nicht „weh tut“, spielt es eine besondere Rolle, dass die Zahl der täglichen Tabletten gering ist. Optimal ist eine Einmalgabe. Hier haben die Kombinationen (z. B. ACE-Hemmer + Thiazid) ihre Berechtigung. Wichtig ist es, Medikamente mit langer Wirkzeit zu geben, so dass es z.B nicht ins Gewicht fällt, wenn der Patient, sagen wir, die ganze Woche über das Medikament morgens um sieben, am Samstag und Sonntag aber erst um zehn oder elf einnimmt.

Besonders schwierig stellt sich die Situation bei psychiatrischen Erkrankungen dar. Es gibt Untersuchungen, die gezeigt haben, dass die Hälfte aller Patienten mit einer schweren *Depression* ihre Medikamente drei Monate nach Beginn nicht mehr einnehmen. Die Rate liegt bei Patienten mit Schizophrenie nicht günstiger, und bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung liegt sie sogar nur bei

35%. Damit ist die Therapietreue bei psychiatrischen Erkrankungen noch deutlich schlechter als bei körperlichen Erkrankungen.

## Wie kann die Therapietreue nun verbessert werden ?

Die hierzu möglichen Methoden gibt die Tabelle 3 an.

Tabelle 2: : Wichtige Zeichen, die eine schlechte Therapietreue erwarten lassen:

- Wenn der Patient keine Krankheitseinsicht hat
- Wenn kein vertrauensvolles Patienten-Arzt-Verhältnis besteht
- Wenn der Patient nicht an den Nutzen der Therapie glaubt
- Wenn der Arzt keine näheren Angaben zur Einnahme (Häufigkeit, Zeitpunkt) macht.
- Wenn der Patient die Anordnung nicht versteht
- Wenn psychologische Probleme vorliegen , insbesondere eine Depression
- Wenn eine asymptomatische Erkrankung vorliegt (z. B. Hypertonie)
- Wenn keine nachfolgenden Untersuchungen geplant sind
- Wenn Kontroll-Arztbesuche nicht eingehalten werden
- Wenn UAW auftreten
- Wenn eine sehr komplexe Therapie verordnet wurde
- Wenn die Kosten der Medikation (Zuzahlung) sehr hoch sind

Tabelle 3: : Strategien zur Verbesserung der Therapietreue

Zunächst: Identifizierung der fehlenden Tabletteneinnahme (siehe Tabelle 1)

- Der Arzt muss zuhören und verstehen, wie der Pat. seine Krankheit auffasst und wie er deshalb zur Therapie eingestellt ist.
- Klare Anwendungsempfehlungen (Einnahmezeitpunkt, Zusatzgetränk)
- Sorgen Sie für eine einfache klare schriftliche Instruktion, machen Sie das Therapieschema einfach: Zahl der Wirkstoffe wenn irgend möglich auf drei eingrenzen, am besten nur einmal/Tag einzunehmen.
- Raten Sie dem Patienten zu einer Medikamentenbox (z.B. Dosette®)
- Berücksichtigen Sie besondere Bedingungen beim Patienten: Verständnisprobleme (kommt der Patient mit Blisterpackungen, Schraubverschlüssen zu-recht), bestehen Schluckstörungen, weiß er, wie man Zäpfchen anwendet usw.
- Nehmen Sie bei älteren oder behinderten Patienten die Hilfe von Familienmitgliedern oder Freunden in Anspruch
- Verordnen Sie Medikamente mit langer Wirkzeit
- Bedenken Sie die Möglichkeit einer Depotgabe (z. B. bei Neuroleptika)
- Erwägen Sie eine transdermale Medikation

## Literatur

1. Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
2. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al.: Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-461.
3. Müller-Oerlinghausen B: Patientensicherheit: Schluss mit handgeschriebenen Rezepten! *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 70-71.

4. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
5. Wasmuth J-C, Rockstroh JK: Therapie der HIV-Infektion im Jahr 2005. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 108-110.

Hö

## FAZIT

Die Therapietreue (compliance with a medication or adherence to medication) ist ein Problem, was von vielen Ärzten verdrängt wird, im Alltag aber essentiell ist. Es werden Möglichkeiten der Überprüfung der Therapietreue (Tabelle 1) gemacht. Weiter wird darauf hingewiesen, welche Faktoren eine besonders schlechte Therapietreue erwarten lassen (Tabelle 2). Schließlich werden Empfehlungen gegeben, wie die Therapietreue zu verbessern ist (Tabelle 3).

Jeder praktisch tätige Arzt, der dieses Problem nicht täglich beachtet, macht sich unglaublich.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Ciclesonid (Alvesco®), ein neues inhalatives Glukokortikoid

Ciclesonid (Alvesco®), ist ein neues inhalatives Glukokortikoid, das in Deutschland am 01.02.2005 zur Behandlung des chronischen Asthmas bei Erwachsenen (ab dem 18. Lebensjahr) als Einmaldosierung/Tag zugelassen wurde [5, 14].

#### Eine neue Entwicklung?

Das Neue an dieser Entwicklung ist, dass es sich bei Ciclesonid um eine biologisch nahezu inaktive Medikamentenvorläufersubstanz (Prodrug) handelt, welche erst nach Inhalation in den Zellen der Atemwege durch eine enzymatische Umwandlung in den aktiven Hauptmetaboliten umgewandelt wird. Nach der Inhalation spalten Esterasen in der Lunge die Esterbindung am Kohlenstoff C-17 des Steroidgrundgerüsts (*On-site*-Aktivierung). Der Hauptmetabolit Desisobutyryl-Ciclesonid ähnelt in seiner Struktur stark dem Budesonid und hat eine 100-fach höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor als die Ausgangssubstanz [12]. Mehr als die Hälfte der inhalierten Dosis (55%) erreicht den broncho-alveolären Raum und verteilt sich in den großen und kleinen Atemwegen. Im Mund-Rachen-Raum lagern sich 34% ab, werden dort aber nicht oder kaum ak-

tiviert [13]. In der Lunge bindet der aktive Metabolit intrazellulär an Glukokortikoidrezeptoren oder bildet Lipidkonjugate, die wie ein Depot wirken. Aus diesem Reservoir kann der aktive Metabolit langsam freigesetzt werden, wodurch die einmal tägliche Gabe ermöglicht wird. Nach dem Abtransport wird die Substanz hauptsächlich über CYP3A4 zu einem hydroxylierten inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Blut ist Ciclesonid zu 99% an Plasmaeiweiße gebunden. Damit liegt die orale Bioverfügbarkeit des freien Ciclesonid bei etwa 1%, wodurch systemische Glukokortikoideffekte (Serumcortisol-Spiegel) minimiert werden. Die Substanz wird fast vollständig (67%) mit dem Stuhl ausgeschieden. Der Zeitpunkt der Inhalation – morgens oder abends – ist somit klinisch gleichgültig. Ciclesonid ist bei einmal täglicher Gabe vergleichbar wirksam wie die zweimalige Gabe/Tag schon auf dem Markt befindlicher Glukokortikoide, wobei zwei Vergleichsstudien mit Fluticason und Budesonid durchgeführt wurden. Die Applikation erfolgt über ein Hydrofluoroalkan-betriebenes Lösungsdosier-Aerosol [4, 11].

#### Vorteile/Nachteile

Die Vorteile sind:

- Gute klinisch und zellbiologisch (tierexperimentell [2, 10, 15]) nachweisbare antiinflammatorische Wirkung, die mit schon länger zugelassenen inhalativ applizierbaren Glukokortikoiden vergleichbar ist [4, 7, 11].
- Tägliche Einmalgabe mit der damit verbundenen Hoffnung einer Compliance-Steigerung (ohne, dass dies jedoch explizit nachgewiesen wurde).
- Geringes Nebenwirkungspotential im Mund/Rachenraum (Mund-/Rachensor, Heiserkeit), fehlende Beeinflussung der systemischen Cortisolspiegel [8, 9].

Die Nachteile sind:

- Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei Phase-III-Studien, in denen Ciclesonid mit Budesonid beziehungsweise Fluticasonpropionat verglichen wurde. Die Datenlage bei den nur wenigen publizierten Studien ist unzureichend.

- Bei Kindern ist die Substanz bisher nicht zugelassen.
- Typische Schwächen der Dosieraerosolinhalation, wie z. B. Voraussetzung einer Koordination zwischen Auslösung und Inhalation, ohne die die angegebene optimale broncho-pulmonale Deposition von ca. 50 % nicht erreicht werden kann.
- Monopräparat: Der Hersteller besitzt keine ergänzenden Asthmatherapeutika, sodass der Patient bei der notwendigen Beta-2-Mimetikagabe immer mit mehreren Inhalatoren arbeiten muss, was den Compliancevorteil wieder einschränken dürfte. Es gibt auch kein Kombinationspräparat (Formoterol/Ciclesonid wird aktuell in einer Phase II-Studie überprüft).
- Allenfalls nur geringer Vorteil bei der Reduktion von Nebenwirkungen: 0,08 mg bis 0,32 mg Ciclesonid sollen die Beschwerden etwa gleich gut lindern wie 0,4 mg Budesonid oder 0,176 mg Fluticason. Als häufige unerwünschte Wirkung (über 1%) wird in der Fachinformation paradoxer Bronchospasmus angegeben, gelegentlich (0,1% bis 1%) treten Heiserkeit, Husten und andere lokale Reaktionen im Mund- und Rachenbereich auf [3, 4, 11].

Tabelle 1: Kostenvergleich

Substanz	Verfügbare Tagesdosisierungen	Verfügbare Applikationsformen	Zugelassen ab Alter	Erkrankung	Durchschnittspreis (Tagestherapiekosten in Euro)
Beclomethason (HFA)	200 µg bis 800 µg	DA PI	Ab 5. Lbj.	Asthma COPD	0,37–1,12.
Budesonid	400 µg bis 1.600 µg	DA PI	Ab 6. Lbj.	Asthma COPD	0,29–1,04.
Fluticason	250 µg bis 2.000 µg	DA PI	Ab 4. Lbj. (50 µg/Tag)	Asthma COPD	1,28. (DA) 1,35. (PI)
Mometason	200 µg bis 800 µg	DA	Ab 12. Lbj.	Asthma	1,19.
Ciclesonid	80 µg bis 160 µg	DA	Ab 18. Lbj.	Asthma	0,50–0,64.

Tab. 1: Preisvergleich ausgesuchter inhalativer Kortikosteroide. PI = Pulverinhalator, DA = Dosieraerosol (modifiziert und ergänzt [6]). Kostenvergleiche sind bei fehlenden Dosis-Äquivalenzstudien immer mit Fehlern behaftet und können nur die Größenordnung angeben

## Literatur

1–15: Das ausführliche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Prof. Dr. Adrian Gillissen  
e-mail: [adrian.gillissen@sanktgeorg.de](mailto:adrian.gillissen@sanktgeorg.de)

## FAZIT

Ciclesonid (Alvesco®) könnte auf Grund seines Wirkmechanismus und wegen der Einmalgabe eine Bereicherung in der Asthmatherapie sein. Die Wirksamkeit ist nachgewiesen, das Nebenwirkungspotential ist gering. Insbesondere Patienten, die über lokale Steroidnebenwirkungen (Mund-/Rachensoor, Heiserkeit) klagen, könnten einen Vorteil haben. Als Nachteile werden die bisher bescheidene Studienlage (u. a. fehlen-

der Vergleich mit bisher genutzten Substanzen) und die Tatsache gesehen, dass zumeist ein zweites inhalatives Präparat/Inhalationsgerät zusätzlich genutzt werden muss. Die Vorteile könnten im klinischen Alltag die genannten Nachteile aufwiegen. Weitere vergleichende Endpunktstudien mit konkurrierenden Substanzen sind notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zuverlässig beurteilen zu können.



# Zum Nutzen von „Fischölkapseln“ nach Herzinfarkt

## Fischölkapseln, Definition

Der umgangssprachliche Terminus „Fischölkapseln“ steht für mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren (engl. n-3 polyunsaturated fatty acids, PUFA) oder Omega-3-Säurenethylester und betrifft konkret Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) bzw. Icosapent-Ethyl und Doconextent-Ethyl (z. B. Omacor®). Darüberhinaus existieren

wurde in der Fachinformation (Mai 2004) ausdrücklich auf die GISSI-P-Studie (1) Bezug genommen.

## GISSI-P-Studie

Bei der GISSI-P-Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico-Prevenzione)-Studie (1999) handelt es sich um eine in Italien

ten Kontrollgruppe (14,6 %). Das entspricht einem NNT-Wert von 43 und einem NTN-Wert von 42 (4). Das Ergebnis ist zwar statistisch signifikant, aber klinisch kaum relevant. Bedeutet es doch, dass 43 Patienten (= NNT) mit Herzinfarkt über 3,5 Jahre mit PUFA (*Omacor*® 1000 mg/Tag) behandelt werden müssten, damit bei einem von ihnen ein Todesfall oder ein nicht tödlicher

Tabelle 1: GISSI-P (modifiziert)

Ereignis	Kontrolle (n = 2.828) %	PUFA (n = 2.836) %	ARR %	NNT n	NTN n
Primärer Endpunkt*	14,6	12,3	2,3	43	42
Kardiovaskuläre Ereignisse (tödlich oder nicht tödlich)	11,4	9,2	2,2	45	44
Reinfarkte, nicht tödlich	5,1	4,9	0,2	500	499
Gesamtmortalität	10,4	8,3	2,1	58	47

\* Primär zusammengesetzter Endpunkt: Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall

**PUFA:** n-3-polyunsaturated fatty acids, mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren

**ARR:** absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion. Errechnet sich: Kontrolle minus PUFA

**NNT:** number needed to treat. Errechnet sich: 100 dividiert durch ARR (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um 1 (ein) zusätzliches ungünstiges Ereignis während des Beobachtungszeitraumes zu verhindern)

**NTN:** number treated needlessly. Errechnet sich: NNT minus 1 (Anzahl der unnötig oder sinnlos behandelten Patienten)

eine Reihe anderer Präparate (z. B. Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel), die hochgereinigtes Öl von Hochseefischen enthalten und teilweise auf definierte PUFA-Gehalte standardisiert wurden.

## Indikationen

Neben einer ausgeprägten Indikationslyrik (z. B. *Lachsölkapseln* für alle, die sich cholesterinbewusst ernähren wollen oder *Atlantik EPA* für Herz und Gefäße, bei Rheuma und Arthritis) existiert die konkrete Indikation „Zur Senkung stark erhöhter Triglycerid-Spiegel, wenn Diät allein nicht ausreicht“ (z. B. *Eicosan*®, *Eicosapen*®). Für *Omacor*® gibt es das Anwendungsgebiet „Adjuvante Behandlung zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt, zusätzlich zur Standardbehandlung (z. B. Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Hemmer)“. In diesem Kontext

durchgeführte prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Studie. Einbezogen wurden 11.324 Patienten (60 ± 11 Jahre, 85 % Männer), die kurz vorher (≤ 3 Monate) einen Herzinfarkt erlitten hatten. Die Studie war vierarmig: 1. Kontrollgruppe (n = 2.828), 2. PUFA 1,0 g/Tag (n = 2.836), 3. Vitamin E 300 mg/Tag (n = 2.830), 4. PUFA plus Vitamin E (n = 2.830) und dauerte im Mittel 3,5 Jahre. Nachfolgend (Tabelle 1) soll nur der Vergleich Kontrollgruppe versus PUFA näher interessieren. Die Nahrungsergänzung mit Vitamin E brachte keinen Nutzen für die Patienten. Wie sich in den letzten Jahren erwiesen hat, sind Antioxidantien insgesamt weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention der Atherosklerose sinnvoll (2;3).

In der PUFA-Gruppe trat der primäre zusammengesetzte Endpunkt etwas seltener auf (12,3 %) als in der unbehandel-

ten Herzinfarkt oder ein nicht tödlicher Schlaganfall vermieden wird. 42 Patienten würden unnötig therapiert (= NTN)! Alle anderen Teilergebnisse sind noch schlechter. Auch die Kombination Vitamin E plus PUFA bringt keinen zusätzlichen Nutzen.

GISSI-P hat zwei wesentliche Limitationen: 1. war die Studie nicht verblindet, wodurch Bias nicht auszuschließen sind. 2. war die Basisbehandlung der Herzinfarktpatienten aus heutiger Sicht nicht optimal. Nach 42 Monaten erhielten nur 83 % der Patienten Thrombozytenaggregationshemmer, 39 % erhielten ACE-Hemmer, 38 % erhielten Beta-Blocker. Die Anwendung lipidsenkender Pharmaka (zwischen 1993 und 1995) wurde nicht näher spezifiziert. Wenn die Basistherapie aber nicht ausreichend ist, dann kann eine Zusatztherapie zu einer Überbewertung ihres Nutzens führen. Ob der Effekt der Omega-3-Fettsäuren eher auf ihre antiarrhythmische Wir-

kung (5) oder auf die Stabilisierung atherosklerotischer Plaques zurückzuführen ist (6), sei dahingestellt.

## Fischölkapseln im Vergleich

Wenn für die Fischölkapseln hinsichtlich der Gesamtmortalität ein ARR-Wert von 2,1% als marginal charakterisiert wurde, muss fairer Weise zugestanden werden, dass andere klassische Arzneimittel in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit kaum wirksamer sind: Simvastatin – ARR = 3,3 %, Aspirin – ARR = 1,2 %, Beta-Blocker – ARR = 1,8 %, Captopril – ARR = 5 % (7).

## Literatur

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet 1999; 354: 447-455.

2. Schröder S: Sind Antioxidantien zur Behandlung der Atherosklerose sinnvoll? Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 321-326.

3. Höffler D: Vitamin E verhindert keine kardiovaskulären Ereignisse. Arzneiverordnung in der Praxis 2000; 15.

4. Bogaty P, Brophy J: Numbers needed to treat (needlessly?). Lancet 2005; 365: 1307-1308.

5. Sellmayer A, Schrepf R, Theisen K, Weber PC: Stellenwert von Omega-3-Fettsäuren in der kardiovaskulären Prävention. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1993-1996.

6. Thies F, Garry JM, Yaqoob P et al.: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 477-485.

7. Kolenda KD: Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit: Effizienz nachweisbar. Dtsch Arztebl 2005; 102: A1889-A1895.

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

## FAZIT

Eine adjuvante Behandlung mit »Fischölkapseln« zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt (zusätzlich zur Standardbehandlung) ist denkbar. Der Nutzen ist allerdings minimal. Nicht tödliche Reinfarkte können nicht verhindert werden. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) wurde lediglich um 2,3 % reduziert. Das entspricht einem NNT-Wert von 43 über 3,5 Jahre, sensu „ut aliquid fiat“!

## Eszopiclon (Lunesta<sup>®</sup>, Estorra<sup>®</sup>) vs. Zopiclon

In den letzten Jahren ist es etwas in Mode gekommen, beim Ablauf des Patentschutzes für einen racemischen Arzneistoff, eines der beiden aktiven Enantiomere als Nachfolgesubstanz zu entwickeln und diese dann als einen therapeutischen Fortschritt zu vermarkten. Bekannte Beispiele stellen das Antibiotikum Ofloxacin/Levofloxacin, das Antidepressivum (SSRI) Citalopram/Escitalopram oder der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol/Esomeprazol dar. Dabei hat man häufig den Eindruck, dass „alter Wein in neuen Schläuchen“ angeboten wird (1).

Eine aktuelle Bereicherung auf dieser Spielwiese stellt das Eszopiclon (zur Zeit

15.11.2005 noch nicht auf dem deutschen Markt) dar, welches das S-Enantiomere des lange bekannten racemischen Hypnotikums Zopiclon ist. Trotz struktureller Unterschiede zu den in die Jahre gekommenen Benzodiazepinen (BZD) greift (Es-)Zopiclon an den zentralen pentameren BZD-GABA<sub>A</sub>-Chloridkanal-Rezeptorkomplex an und verstärkt dadurch die inhibitorische gaberige Neurotransmission. Dies führt klinisch u. a. zu einer Verkürzung der Einschlafzeit (Schlaflatenz), Verringerung der nächtlichen Wachperioden, Verlängerung der Gesamtschlafzeit und Verbesserung der Schlafqualität. Zopiclon bzw. Eszopiclon binden wahrscheinlich an anderen Untereinheiten als BZD an

dem Rezeptorkomplex (2  $\alpha$ -, 2  $\beta$ - und 1  $\gamma$ - „subunits“), so dass sich daraus ein geringfügig verändertes Wirkprofil ergibt: (Es-)Zopiclon soll im Vergleich zu BZD weniger Probleme mit „rebound“-Schlaflosigkeit, Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklungen bereiten (2,3,4). Eine systematische Aufarbeitung von Vergleichsstudien mit schlafgestörten Patienten ergab jedoch keinen klaren bzw. eindeutigen Vorteil von Zopiclon (bzw. Zolpidem oder Zaleplon) gegenüber den BZD (5).

Verabreicht man racemisches Zopiclon oral (Bioverfügbarkeit F ca. 80 %) an gesunde Versuchspersonen, so weist die Pharmakokinetik bzw. der Metabolis-

mus von Zopiclon gewisse stereoselektive Merkmale auf (6,7). Die Plasmakonzentrationen von S(+)-Zopiclon liegen etwa um den Faktor drei höher als die von R(-)-Zopiclon, was daran liegt, dass das S-Enantiomer deutlich langsamer ( $t_{1/2} = 6,7$  Std.; scheinbare orale Clearance CL/F = 196 ml/Min) als das R-Enantiomer ( $t_{1/2} = 3,8$  Std.; CL/F = 660 ml/min) eliminiert wird (7). Auf Grund der Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von fünf bis acht Stunden kann die Wirkdauer mit kurz bis mittellang klassifiziert werden (8). Am Abbau von (Es-)Zopiclon ist CYP3A4 beteiligt, so dass bei gleichzeitiger Einnahme von Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft, Ketoconazol) bzw. Induktoren (z. B. Johanniskraut, Rifampicin) dieses Enzyms die Wirkung des Hypnotikums verstärkt bzw. abgeschwächt werden kann.

Neben diesen pharmakokinetischen Unterschieden zeigen die beiden Enantiomere in vitro auch Unterschiede im Bindungsverhalten am BZD-Rezeptor: das S(+)-Enantiomer weist gegenüber dem R(-)-Enantiomer eine etwa 50-fach höhere Affinität auf (9). Ob sich dies jedoch auf das pharmakodynamische Spektrum oder das klinische Wirkprofil auswirkt, muss bezweifelt werden. Im Dezember 2004 wurde von der FDA Eszopiclon (Lunesta®) für die (Langzeit)

Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen zugelassen und im ersten Quartal 2005 auf den US-Markt gebracht. Als tägliche Dosen werden 1 mg bis 2 mg ( bei Pat.  $\geq 65$  Jahre) bzw. 2 mg bis 3 mg (Erwachsene) empfohlen. Die Zulassungsunterlagen enthielten u. a. Daten von 24 klinischen Studien ( $> 2.700$  erwachsene und ältere Studienteilnehmer), darunter sechs Phase-II Studien mit Patienten, die unter vorübergehenden oder chronischen Schlafstörungen litten (10). Nach der bisherigen (limitierten) Studienlage scheint Eszopiclon (3 mg/Tag) über einen getesteten Zeitraum von sechs Wochen bzw. sechs Monaten seine hypnotische Wirksamkeit beizubehalten, ohne die Tagesaktivitäten zu beeinträchtigen (11,12). Eine typische unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Zopiclon – unangenehmer, metallischer Geschmack/bitterer Nachgeschmack – war auch die häufigste UAW unter Eszopiclon (11,13).

Auch vom länger bekannten und gründlicher untersuchten Zopiclon sind eine gute Verträglichkeit, ein niedriges hangover Risiko, geringe Rebound- und Abhängigkeitsgefahren bestens dokumentiert (3), sodass im Moment keine (deutlichen) Vorteile für Eszopiclon zu erkennen oder zu vermuten sind. Diese müss-

ten durch mindestens eine direkte Vergleichsstudie zwischen den beiden gleichartigen Substanzen an einer genügend großen Patientenzahl bewiesen werden, die es bis jetzt leider nicht gibt. Im Moment können 2 mg bis 3 mg Eszopiclon als wirkungsäquivalent zu 7,5 mg bis 15 mg Zopiclon angesehen werden; der Dosisunterschied ergibt sich aus den Unterschieden in der Pharmakokinetik und den Bindungsaffinitäten der beiden BZD-Agonisten an den entsprechenden Rezeptoren.

## Literatur

1–13: Das ausführliche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

*Prof. Dr. Ulrich Klotz, Stuttgart  
ulrich.klotz@ikp-stuttgart.de*

## FAZIT

Da für beide Enantiomere des Zopiclons ein identischer Wirkmechanismus angenommen werden muss, ist es pharmakologisch kaum vorstellbar, dass Eszopiclon eine klinisch relevante Bereicherung unseres „Arzneimittelschatzes“ darstellt.

## Duloxetine (Cymbalta®) – ein neues Antidepressivum

### Ein Wirkstoff, zwei Indikationen

Im Dezember 2004 erhielt das Medikament Cymbalta® mit dem Wirkstoff Duloxetine zur Behandlung von Depressionen die arzneimittelrechtliche Zulassung, seit Februar 2005 steht es zur Therapie zur Verfügung. Kurz zuvor war derselbe Wirkstoff unter dem Namen Yentreve® zur Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau in den deutschen Markt eingeführt worden. Bei Verabreichung von Duloxetine als Antidepressivum wird ohne Einschleichphase eine Start- und Erhaltungsdosis von 60 mg/Tag empfohlen, die auf maximal 120 mg/Tag erhöht werden kann. Wird Duloxetine zur Behandlung der Belastungs-

kontinenz eingesetzt, sollen zweimal/Tag 40 mg eingenommen werden, die Dosisempfehlung für die Anwendung bei Belastungsinkontinenz liegt also um ein Drittel höher. Sowohl Cymbalta® als auch Yentreve® sind in Form magensaftresistenter Kapseln im Handel, Cymbalta® in Dosierungen von 30 mg und 60 mg, Yentreve®- Kapseln enthalten 20 mg bzw. 40 mg Duloxetine.

Preislich ist die Anfangstherapie mit Dosierungen zu 20 mg und 40 mg über die entsprechenden Yentreve® Kapseln um etwa ein Drittel günstiger als mit Dosierungen zu 30 mg und 60 mg über die entsprechenden Cymbalta® Kapseln; die

Dauertherapie mit einer Tagesdosis von 60 mg Duloxetine (N3 Packung mit 98 Kapseln) wäre mit der 40 mg Yentreve® Kapsel ca. 20,00 Euro günstiger als bei Verabreichung einer 60 mg Cymbalta® Kapsel, würde aber eine Halbierung der 40 mg Kapsel erfordern, was nicht statthaft ist. Außerdem stellt der Einsatz von Yentreve® Kapseln zur Depressionsbehandlung juristisch eine Therapie außerhalb der zugelassenen Indikation dar.

### Wirkmechanismus

Bereits seit mehreren Jahrzehnten gilt als Arbeitshypothese für die Wirkung von Antidepressiva, dass sie den Neuro-

transmittertonus biogener Amine, insbesondere der Monoamine Serotonin und Noradrenalin erhöhen. Dies kann auf unterschiedlichen Wegen pharmakologisch bewirkt werden. So gelten die klassischen, nach ihrer chemischen Struktur als trizyklisch bezeichneten Wirkstoffe, heute als nicht selektive Hemmstoffe der Monoaminrückaufnahme aus dem synaptischen Spalt (NSMRI). Etwa seit den 90-iger Jahren haben die selektiven Hemmstoffe der Serotoninrückaufnahme (SSRI) wegen ihrer besseren Verträglichkeit große Bedeutung erlangt; allerdings gelten sie bei vielen Klinikern bei wirklich schweren Depressionen als zu schwach wirksam. Bei der Entwicklung neuer Antidepressiva werden daher heute alle nur denkbaren Kombinationen der Beeinflussung unterschiedlicher Neurotransmittersysteme ausprobiert. Duloxetin verstärkt selektiv sowohl die serotonerge als auch die noradrenerge Neurotransmission durch Hemmung der synaptischen Rückaufnahme, ist damit also ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI).

Mit einer erhöhten Serotoninkonzentration im Gehirn wird die Stimmungsaufhellung, mit einer erhöhten Noradrenalin-konzentration die Antriebssteigerung erklärt. Darüber hinaus soll Duloxetin auch positive Effekte auf Angstsymptomatik und Schmerzwahrnehmung besitzen (1). Die entsprechenden Hinweise stammen jedoch aus der Auswertung von Teilaspekten der Studien, die die antidepressive Wirksamkeit belegen. Ihnen liegen also keine eigens dafür konzipierten klinischen Studien zu Grunde, und es wurde bislang für diese Indikationen auch noch keine Zulassung ausgesprochen.

Die Wirkung von Duloxetin bei Belastungsinkontinenz wird durch die erhöhten Noradrenalin- und Serotoninkonzentrationen im sakralen Rückenmark

erklärt, durch die die Kontraktionskraft der Schließmuskulatur der Harnröhre während der Urinspeicherphase verstärkt und somit der ungewollte Austritt von Urin verhindert wird (1).

### Die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Duloxetin ist nach Venlafaxin der zweite Wirkstoff aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Während Venlafaxin erst in höheren Dosen neben der Serotonin- auch die Noradrenalin-wiederaufnahme hemmt (Unterschied zwischen den Hemmkonstanten etwa ein Faktor von 30), blockiert Duloxetin in therapeutisch üblichen Dosierungen beide Systeme annähernd gleichmäßig (Unterschied zwischen den Hemmkonstanten etwa ein Faktor von neun)(2). Die klinischen Studien zeigen für Duloxetin eine Ansprechrate („response“, definiert als eine mindestens 50 %ige Verbesserung anhand der üblichen Instrumente, z. B. der Hamilton Rating Scale of Depression) von ca. 64 % der behandelten Patienten (3), die in der auch von anderen Antidepressiva bekannten Größenordnung zwischen 50 % und 75 % liegt. Die Verträglichkeit ist nach den in den Zulassungsstudien dokumentierten unerwünschten Ereignissen (Tab. 1, seltener UAW s. (4)) mit anderen SSRI vergleichbar. Insbesondere kann zu Beginn der Therapie Übelkeit auftreten; aus diesem Grunde empfehlen Ärzte, die mit Duloxetin bereits Erfahrungen sammeln konnten, die Therapie entgegen den Empfehlungen des Herstellers doch einschleichend zu beginnen. Überraschenderweise sind die von Venlafaxin bekannten Blutdruckerhöhungen in den Zulassungsstudien nicht beobachtet worden, für die die erhöhten Noradrenalin-konzentrationen verantwortlich gemacht werden; mittlerweile liegen allerdings

erste Berichte darüber aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung vor (5).

Als Vorteil der Substanz kann angesehen werden, dass sie nicht sediert, und nach heutigem Kenntnisstand keine QT-Verlängerungen bewirkt und nicht zu einer Gewichtszunahme führt.

### Literatur

1. Produktmonografie Cymbalta. Boehringer Ingelheim und Lilly, Dezember 2004.
2. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG et al.: Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 871-880.
3. Volz H-P: Chancen und Möglichkeiten der neuen Antidepressiva. *Psychopharmakotherapie* 2005; 12 (Suppl 13): 45.
4. Fachinformation zu Cymbalta. Boehringer Ingelheim und Lilly, Dezember 2004.
5. Blutdruckanstieg unter Duloxetin. *arznei-telegramm* 2005; 36: 31.

*Cand. rer. nat. Karina Weber,  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Regensburg  
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg*

Tabelle 1: Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der Behandlung mit Duloxetin (4).

UAW	Häufigkeit (%)
Übelkeit	19,9
Mundtrockenheit	14,6
Obstipation	11,4

FAZIT

Bei Cymbalta® handelt es sich um ein interessantes neues Antidepressivum, das die Palette der einsetzbaren Antidepressiva erweitert. Für eine abschließende Bewertung hinsichtlich Wirkungsstärke und Verträglichkeit fehlen Vergleichsstudien mit anderen Antidepressiva. Aufgrund der Erfahrungen mit Venlafaxin empfehlen wir bis zum Beweis des Gegenteils, auch beim Einsatz von Duloxetin zumindest zu Beginn der Therapie regelmäßige Blutdruckkontrollen durchzuführen.



## Schöllkraut – vor schweren Nebenwirkungen wird gewarnt!

Wer hat nicht im jugendlichen Eifer die präpubertären Handwarzen der jeweiligen Freundin mit dem hellgelben, frisch gepressten Saft des Schöllkrauts „wegbehandelt“? Wie froh waren daher Manche, als sie lasen, dass Schöllkraut-Alkaloide auch bei Leber- und Gallenerkrankungen, ja sogar bei Tumoren und Tumormetastasen wirksam sein sollen. So befinden sich eine Vielzahl von Schöllkrautalkaloidhaltigen Fertigarzneimitteln auf dem Markt – nur zum Nutzen der Hersteller?

### Inhaltsstoffe, Indikationen, Wirkungsnachweise

Schöllkraut enthält eine Reihe, zum Teil als Salze im gelben Milchsaft vorliegenden Alkaloide. Einige davon sollen Papaverinähnliche Wirkungen haben, d.h. spasmolytisch wirken. Anderen wird eine cholagoge Wirkung zugeschrieben. Außerdem enthält der Gesamtextrakt auch einige Substanzen, die schleimhautreizend und – in höheren Dosen – toxisch wirken.

Schöllkrauthaltige Präparate werden bei Magen-Darm- und Lebererkrankungen verwendet. Ausreichende Belege und Untersuchungen zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen fehlen.

Noch immer wird in Deutschland ein nicht zugelassenes Präparat beworben (1), das neben Schöllkrautinhaltsstoffen den alkylierenden Wirkstoff Thiotepe enthält (Tumor- und Metastasentherapie). Auch für diese, in Deutschland nicht zugelassene, aber unter der Hand verwendete Präparation liegen keine überzeugenden, wissenschaftlich validen Wirkungsnachweise in der vorgeschlagenen Indikation vor. Eine Reihe von Zellkulturuntersuchungen und Tierversuchen sowie oberflächliche Humananalysen in Ländern des ehemaligen Ostblocks vermögen nicht zu überzeugen (2).

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Beim Fehlen harter, wissenschaftlich nachprüfbarer Evidenzen für die Wirksamkeit bei Lebererkrankungen wäre für das Schöllkraut zumindest zu fordern, dass keine Probleme bei der (oralen) Applikation auftreten. Dem ist nicht so. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen genauso wie der AkdÄ zahlreiche Meldungen über schwere, zum Teil lebensbedrohliche, unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor. So kam es zu schweren spastischen Schmerzen im Oberbauch, cholestatischer Hepatose, chronischer Hepatitis etc. Diese unerwünschten Wirkungen traten bei ungewollter Reexposition nach einer Remission erneut auf, und sie waren nicht vollständig reversibel. Eine gründliche Analyse des BfArM geht dementsprechend von einer Gefährdung durch die orale Anwendung von Schöllkrautalkaloiden aus. Das Institut hat daher vor, die Zulassung derartiger Phytopharmaka – es sei denn, es handelt sich um homöopathische Verdünnungen (größer als D 4) – zu widerrufen.

Schon heute muss auch dem Phytotherapie freundlichen Kliniker dringend geraten werden, auf dieses „Naturprodukt“ in der täglichen Praxis zu verzichten – zum Schutze seiner Patienten. Vor weitergehenden Indikationen, wie z. B. für Ukrain bei bösartigen Tumoren (in Deutschland nicht zugelassen, aber gelegentlich verwendet; vgl. dazu die Analyse von G. Hopf), ist dringend zu warnen, da hier ein erhöhtes Haftungsrisiko besteht. Überzeugende Wirkungsnachweise fehlen auch bei dieser Indikation. Die dilettantischen Untersuchungen zu Ukrain zeigen, dass Ergebnisse aus Zellkulturen keineswegs eine tumortherapeutische Indikation belegen – auch dann nicht, wenn sie scheinbar durch Tierversuche gestützt werden.

Schließlich: diese Präparate dürfen nicht zu Lasten der GKV verordnet werden.

### Literatur

1. Ukrain - Fortschritt für die medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms? Arzneiverordnung in der Praxis 2001; 5-6.
2. Hopf G: Kurzbewertung: Ukrain - Fortschritt oder Rückschritt in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen? *Arzneimittelsicherheit - Therapie-Kritik* 2002; 34: 143-150.

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune  
Kay.Brune@pharmakologie.med.uni-erlangen.de*

### FAZIT

Nicht alles, was Naturstoffe enthält, ist für den Menschen verträglich oder sogar gut. Auf Phytotherapeutika sind die gleichen wissenschaftlichen Kriterien anzuwenden wie für rein chemische Wirkstoffe. Fehlt der Wirkungsnachweis und drohen Gefahren, ist die Bevölkerung zu schützen! Auch für homöopathische Verdünnungen ist der Wirkungsnachweis in kontrollierten klinischen Studien zu fordern (obwohl Samuel Hahnemann eine derartige Beweisführung nicht akzeptieren würde). Denn Kosten verursachen Naturheilmittel und Homöopathika allemal. Unzweifelhaft dienen sie daher dem ökonomischen Erfolg des Herstellers – manchmal leider nur unter Inkaufnahme erheblicher, unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

P.S.

Das heißt natürlich nicht, dass wir dem Nachwuchs das Doktorspielen mit Hilfe von Schöllkraut (extern) verbieten müssen.



## Echinacea angustifolia unwirksam bei experimenteller Rhinovirus-Infektion

Wir hatten mehrfach darüber berichtet, dass Echinacea ohne belegten Nutzen, aber nicht ohne Risiko ist (1–4). Es gäbe, so führten wir aus, keine überzeugenden Erkenntnisse darüber, dass Echinacea die Schwere einer Infektion der oberen Luftwege herabsetzt oder ihre Dauer verkürzt. Die Anwendung könne allerdings zu allergischen Reaktionen bis hin zu einer Anaphylaxie führen.

Amerikanische Autoren griffen dieses Thema noch einmal auf. Sie stellten drei verschiedene Extrakte von Echinacea angustifolia her und testeten diese an 437 Freiwilligen, die mit einem Rhinovirus, Typ 39, infiziert wurden (5). Es handelt sich um eine außerordentlich aufwendige, plazebokontrollierte Studie. So wurden z.B. nur Probanden eingeschlossen, die keine Seruntiter gegen dieses Virus aufwiesen. Zur Beurteilung des Effektes von Echinacea wurden neben einem der gängigen Scores zur Beurteilung einer Infektion der oberen Luftwege auch subtilere Methoden angewandt, wie die Messung des Interleukin 8 und der Leukozytenkonzentration im Nasensekret. Bei keinem der Parameter, weder bei den Gruppen, die behandelt, noch bei denen, bei denen Prophylaxe betrieben wurde, fand sich bei einer dieser drei Extrakte irgendein gegenüber Plazebo deutlich abweichender Effekt. Immerhin, und dies mag trösten, fanden sich nur sehr wenige Nebenwir-

kungen, vorwiegend gastrointestinaler Natur.

Gegen diese Studie ließe sich – spitzfindig – einwenden:

- Der Extrakt von Pflanzen kann bekanntlich sehr variieren. Wäre es anders, müsste ja jeder Wein einer bestimmten Traubensorte gleich schmecken. Es ließe sich also konstruieren, dass hier zufällig ein unwirksamer Echinacea-Extrakt genommen wurde.
- Es wurde ein bestimmtes Rhinovirus getestet, es könnte bei anderen Viren anders aussehen.

Jedenfalls zeigt diese Studie, dass diese Extrakte bei diesem Virus nicht wirksam sind. Darüber, dass bisher auch bei „natürlichen“ Infektionen und anders gearteten Extrakten keinerlei Wirkungsbeweis vorliegt, ist bei (1) nachzulesen. Daran ändert auch nichts, dass Extrakte aus der Wurzel von Echinacea angustifolia ein „bewährtes“ Mittel der nordamerikanischen Indianer zur Behandlung von Infektionen und Wunden war.

### Literatur:

1. AkdÄ: Wie verträglich sind Echinaceahaltige Präparate? Dtsch Arztebl 1996; 93: A 2723.

2. AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen, 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 2002; Band 30, Sonderheft 3.

3. Höffler D: Echinacea – ohne belegten Nutzen, aber nicht ohne Risiko. Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 30: 11.

4. Höffler D: Echinacea unwirksam bei der Behandlung von oberen Luftwegsinfektionen bei Kindern - eine randomisierte Studie. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31: 71.

5. Turner RB, Bauer R, Woelkart K et al.: An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. N Engl J Med 2005; 353: 341-348.

Hö

### FAZIT

In einer groß angelegten, sehr subtilen Studie wurde gezeigt, dass Extrakte aus Echinacea angustifolia bei einer experimentellen Rhinovirus-Infektion weder als Prophylaxe, noch als Therapie wirksam sind.

## Atorvastatin bei Dialysepatienten mit Typ-2-Diabetes ohne positive Wirkung

Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass Statine die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetikern vermindern. Wir hatten hierüber wiederholt berichtet. Da aber

bisher unklar war, ob dieses auch für Typ-2-Diabetiker gilt, die hämodialysiert werden müssen, startete eine deutsch-österreichische Arbeitsgruppe eine Multicenter-Studie (1). Die Studie wurde

von der pharmazeutischen Industrie gesponsert.

Untersucht wurden 1.255 Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Sie erhielten doppelblind randomisiert prospektiv 20 mg Atorvastatin/Tag oder Plazebo. Als Endpunkt wurde angesehen, wenn der Patient wegen eines Herzleidens starb oder einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitt. Als sekundärer Endpunkt wurde die Gesamt-Todesrate und *alle* kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse gewertet. Nach vier Wochen Behandlung war das LDL-Cholesterin im Median um 42 % bei den Patienten, die Atorvastatin erhalten hatten, reduziert. Die LDL-Cholesterin-Senkung betrug in der Plazebogruppe 1,3 %. Bei einer Beobachtungszeit von im Mittel vier Jahren, erreichten 469 Patienten (37 %) den primären Endpunkt.

Hiervon erhielten 226 Atorvastatin und 243 Plazebo. Atorvastatin hatte also auf den primären Endpunkt keine Auswirkung. Auch die Todesrate aus allen Ursachen zusammen war nicht unterschiedlich: sie betrug in der Plazebogruppe 50 % und in der Atorvastatin-Gruppe 48 % (was die ungünstige Prognose dieser polymorbiden Patienten einmal mehr zum Ausdruck bringt).

#### Literatur:

1. Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.

Hö

### FAZIT

Wenn Dialyse und Diabetes zusammentreffen, macht es offenbar keinen Sinn mehr, Statine zu geben. Atorvastatin hat jedenfalls keine statistisch signifikante Auswirkung auf den primären Endpunkt dieser Studie, nämlich Tod infolge eines Herzleidens, Myokardinfarkt, Schlaganfall. Streng genommen kann dieses Ergebnis allerdings nur auf Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bezogen werden.

## Antibakterielle Therapie als Sekundärprävention eines Herzinfarktes – kein Wirksamkeitsnachweis

Zur These, dass Chlamydia pneumoniae einen entscheidenden Anteil an der Entstehung der Atheromatose habe, gibt es eine größere Zahl von Hinweisen. Bereits 1998 hatten wir über entsprechende Behandlungsversuche berichtet (1;2). Damals war in relativ kleinen Gruppen ein Erfolg als möglich erklärt worden, jedoch jeweils mit dem Hinweis, dass größere Studien erforderlich seien.

Nun erschienen im *New England Journal of Medicine* (NEJM) zwei große Arbeiten zu diesem Problemkreis. In einer randomisierten prospektiven Studie (3) wurden 4.012 Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit entweder mit 600 mg Azithromycin wöchentlich für ein Jahr oder mit Plazebo behandelt. Die Patienten konnten im Durchschnitt 3,9 Jahre beobachtet werden. Beteiligt waren 28 klinische Zentren in den Vereinigten Staaten. Als primärer Endpunkt wurden Tod durch koronare Herzkrankheit, nicht tödlicher Herzinfarkt, koronare Revaskularisation oder stationärer Aufenthalt wegen einer instabilen Angina gewertet. Dieser „primäre Endpunkt“ wurde von 446 Patienten, die Azithromycin erhalten hatten und von 449 Patienten der Plazebogruppe erreicht. Auch eine Stratifizierung nach Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten,

Diabetes oder serologischem Status gegen Chlamydia pneumoniae änderte nichts an diesem Ergebnis.

In einer weiteren Studie (4) wurden 4.162 Patienten einbezogen, die wegen eines akuten Koronarsyndroms stationär behandelt worden waren. Sie erhielten in einer doppelblinden, randomisierten plazebokontrollierten Studie Gatifloxacin, 400 mg/Tag. Diese Medikation oder Plazebo erhielten sie initial für zwei Wochen, danach erhielten sie diese Medikation für 10 Tage jeden Monat. Die Dauer betrug im Durchschnitt zwei Jahre. Ähnlich wie in der zuerst genannten Studie wurden als Endpunkt angesehen: Tod (gleichgültig welcher Ursache), Myokardinfarkt, instabile Angina, die stationäre Aufnahme erforderte oder Revaskularisation. Diesen Endpunkt erreichten aus der Gruppe der Gatifloxacin-Behandelten 23,7 % und 25,1 % der aus der Plazebogruppe. Auch aus dieser Studie lässt sich also kein positiver Effekt einer antibakteriellen Behandlung ableiten.

#### Literatur

1. Höfler D: Chlamydia pneumoniae und koronare Herzkrankheit. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1998; 24.

2. Höfler D: Randomisierte Behandlung von koronarkranken Patienten mit Roxithromycin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1998; 24.

3. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA et al.: Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005; 352: 1637-1645.

4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1646-1654.

Hö

### FAZIT

In zwei großen randomisierten Studien ließ sich kein positiver Effekt einer antibakteriellen Behandlung auf die koronare Herzkrankheit nachweisen. Dabei wurden einmal Azithromycin und einmal Gatifloxacin verwandt. Beides sind Antibiotika, die gut auf Chlamydia pneumoniae wirken und die ein großes Verteilungsvolumen haben, somit also auch intrazellulär wirksam sein dürften.

# Missbrauch und Abhängigkeit während der analgetischen Therapie mit Opioiden

Eine Leserschrift zum Artikel von W. Keup „Schmerzmittelabhängigkeit nach Analgetikatherapie“ in AVP 4/2005, S. 120

W. Keup gebührt unbestritten das Verdienst, das US-amerikanische Frühwarnsystem zur Entwicklung von Missbrauch und Abhängigkeit (Drug Abuse Warning Network, DAWN) in Form des deutschen Frühwarnsystems (FWS) etabliert zu haben. Im Gegensatz zum institutionalisierten Frühwarnsystem der USA (Zacny 2003) finden die Datenanalysen des FWS leider keine offizielle Resonanz. Sie sind nicht in einer allgemein zugänglichen Datei abrufbar.

Um so wertvoller sind publizierte Daten des FWS. Die statistische Aufarbeitung der hier von Keup vorgestellten kann jedoch nicht in allen Details nachvollzogen werden. Beispielsweise berichtet er von 888 Patienten mit Schmerzsyndromen, von denen „viele auch abhängig von ihren Schmerzmitteln“ seien. Wieviel? Welche Syndrome? Welche diagnostischen Kriterien? Die des DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) sind auf Schmerzpatienten unter Dauertherapie mit Opioiden nicht anwendbar (Savage 2003, Sorgatz 2002).

Unter den im FWS erfassten Schmerzfällen seien nur 2,7 % Karzinom-Fälle gewesen, an anderem Ort nennt er 84 % einer Gruppe von Tumorpatienten mit Abhängigkeit. Weiter seien „13,6 % mit Schmerzen überwiegend psychischer Genese“. 13,6 % von welchen? Wer hat die im FWS erfassten Patienten mit „psychogenen Schmerz“ diagnostiziert? Dies ist stets eine schwierige, interdisziplinäre Prozedur. Der Begriff ist im ICD 10 (International Classification of Diseases) durch die Bezeichnung „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“ (F45.4) ersetzt worden.

Aus schmerztherapeutischer Sicht sind deshalb Ergänzungen nötig. Nicht allein die Art und Intensität der Schmerzen

entscheidet über den Einsatz eines Opioides, sondern auch die Schmerzätiologie und psycho-soziale Faktoren. Beispielsweise hat die Abklärung einer psychischen Komorbidität hohen Stellenwert (Jage 2005), denn auf ihr basierende affektiv-emotionale Faktoren erhöhen die Schmerzstärke erheblich. Deshalb wird in nationalen und internationalen Konsensus-Konferenzen (Kalso 2003, Sorgatz 2002) betont, dass psychogene Schmerzen (somatoforme Schmerzstörung) eine Kontraindikation zur Opioidgabe sind, auch wenn sie häufig mit starken Schmerzen und körperlichen Beeinträchtigungen verbunden sind. Ähnliches gilt für die dysfunktionalen Schmerzen im Kopf, Rücken-, gynäkologischen/viszeralen/urologischen Bereich, häufig verbunden mit hoher Stressvulnerabilität, aber kaum organisch fassbarer Schmerzursache. Chronischer Distress wird auch im Rahmen einer Somatisierungsstörung mit Schmerzen als Leitsymptom (ICD 10: F 45.0/.1) häufig beobachtet, ist aber trotz hoher Schmerzintensität keine Indikation für eine analgetische Opioidtherapie. Opiode können bei diesen Patienten nicht analgetisch (= antinozizeptiv) wirken, wohl aber den Distress mindern. Diese Opioidwirkung aber begünstigt die Ausbildung von Sucht (Cami 2003).

In seiner zentralen Schlussfolgerung muss Keup allerdings recht gegeben werden. Missbrauch spielt in der Therapie chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen eine klinisch relevante Rolle und darf nicht länger ignoriert werden. Missbräuchliches Verhalten in verschiedenen Ausprägungen (drug-related aberrant behaviour) wird bei 20 – 30 % der Patienten beobachtet. Zwischen 9 – 44 % der Patienten mit chronischem, nicht-tumorbedingtem Schmerz verschweigen dem behandelnden Arzt den Beigebrauch weiterer psychotroper Substan-

zen, nachgewiesen durch Urin-Screening. Einige Risikofaktoren zur Ausbildung missbräuchlichen Verhaltens sind bekannt (Übersicht bei Jage 2005).

Es soll hervorgehoben werden, dass diese Daten an Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen erhoben wurden. In der Behandlung tumorbedingter Schmerzen gibt es weder Erfahrungen noch Daten, die auf relevanten Missbrauch oder Ausbildung von psychischer Abhängigkeit während einer langzeitigen Opioidtherapie hinweisen, auch dann, wenn eine Suchtanamnese besteht. Die restriktive Opioidanwendung aus Sorge vor Missbrauch ist bei Karzinompatienten also unbegründet: Sie muss dabei vermieden werden.

Die Daten über missbräuchliches Verhalten bei einem Teil von Patienten mit chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz lassen im Zusammenhang mit den stark ansteigenden medizinischen Verschreibungen von Opioiden ein Dilemma erkennen, nicht nur in Deutschland (Zacny 2003). Einerseits sind Opiode bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit neuropathischem oder nozizeptivem, nicht-tumorbedingtem Schmerz über lange Zeit wirksam und deshalb therapeutisch unverzichtbar (Kalso 2003). Dies ist vergleichbar der Indikationsstellung bei Patienten mit tumorbedingtem Schmerz. Anzeichen von Missbrauch sind sehr selten, auch bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese. Schlüssel zum Erfolg sind die kritische Indikationsstellung, die Erfolgskontrolle sowie eine langzeitige Betreuung durch nur einen einzigen Opioid-verschreibenden Arzt..

Gegenwärtig werden jedoch Opiode zunehmend bei Patienten mit nicht-tumorbedingtem chronischem Schmerz ohne ausreichende Diagnostik der Schmerzursachen und relevanter psycho-sozialer

Einflussfaktoren verschrieben. Die häufig zu beobachtende monodisziplinäre Ausrichtung der Diagnostik fördert eine kostenintensive organische Überdiagnostik, die Über-Interpretation organischer Zufallsbefunde bei intensiv ausgeprägtem affektiv-emotionalen Schmerzverhalten (Koyanou 1998) sowie die ärztliche Bereitschaft zur Opioidverschreibung trotz medizinisch nicht erklärbarer Schmerzen (Turk 1997).

Die nicht begründbare Opioidtherapie ist teuer. Sie wirft zudem rechtliche Fragen der nicht bestimmungsgemäßen Verschreibung eines Opioids auf. Neuere Daten belegen eindrucksvoll, dass ohnehin die Mehrzahl von Patienten mit einer opioidfreien, multimodalen/interdisziplinären und nach Leitlinien orientierten Schmerztherapie erfolgreich behandelbar ist. Nur in Subgruppen werden zusätzlich Opioide benötigt, und nur bei einem Teil von Patienten kann damit eine ausreichende Analgesie erzeugt werden (Maier 2002). Zudem können hoch ausgeprägte psychische Störungen die analgetische Wirksamkeit von Morphin vermindern (Wasan 2005).

Zunehmend kommen aus namhaften Schmerztherapie-Zentren beunruhigende Berichte über aufgenommene Patienten, bei denen nun wegen ausbleibenden Therapieerfolgs und dennoch fortgesetzter Opioidverschreibungen Entzugsbehandlungen nötig sind. Erst dann können bis dahin ungenutzte interdisziplinäre Therapieoptionen angewendet werden (Jage 2005). Die fortgesetzte Opioidverschreibung trotz ausbleibenden Therapieerfolgs ist ein wichtiger Risikofaktor zur Ausbildung von Missbrauch (Ballantyne 2003, Jage 2005) sowie zu illegaler Weitergabe an Dritte (Zacny 2003).

Schliesslich sind die Ausführungen von Keup hinsichtlich des Entzugssyndroms missverständlich. Körperliche Abhängigkeit ist eine typische Begleiterscheinung einer analgetischen Opioidtherapie. Sie ist bei regelmäßiger Einnahme klinisch maskiert und irrelevant (Ballantyne 2003). Die Beendigung einer Opioidtherapie muss *lege artis*, d. h. über eine ärztlich geleitete allmähliche Dosisreduktion erfolgen – dann ist das Ent-

zugssyndrom vermeidbar. Dieses hat bei Schmerzpatienten nichts mit Missbrauch oder psychischer Abhängigkeit zu tun (Savage 2003).

Sucht- und Schmerzmediziner müssen sich zukünftig zusammen finden. Andere Länder sind auf diesem Weg schon weitergekommen und schließen missbrauchsgefährdete oder abhängige Schmerzpatienten allein aufgrund dieser Anamnese nicht mehr von einer analgetischen Opioidtherapie aus (Savage 2003). Auch diese Patienten haben ein Recht auf eine ausreichend wirksame Schmerztherapie, die allerdings nur interdisziplinär erfolgreich sein kann. Soll man die mitunter schweren neuropathischen Schmerzen bei HIV-Patienten mit Suchtanamnese opioidfrei behandeln und ihnen wichtige therapeutische, oft lebenslang nötige Optionen vorenthalten? Mit Koanalgetika allein ist deren Schmerz häufig nicht ausreichend zu lindern.

Zweierlei sollte beachtet werden. Zum Einen dürfen Schmerztherapeuten selbst nicht durch Unwissenheit oder ignorieren vorhandener Daten zu einer neuerlichen Diskreditierung der Opioide beitragen. Schon vor Jahren wurde auf die unzureichende methodische Qualität einer jetzt bei Keup zitierten Arbeit (Porter 1980) hingewiesen (Jage 1998). Diese wurde häufig und unkritisch als Beleg für fehlende Suchtentwicklung während einer chronischen Schmerztherapie mit Opioiden zitiert. Auf individuelle Missbrauchsentwicklungen während der Therapie chronischer Schmerzen muss geachtet werden, sie darf nicht verschwiegen oder bagatellisiert werden.

Andererseits dürfen alte Vorurteile nicht geschürt werden. Sie sind die Ursache einer weit verbreiteten ärztlichen und nichtärztlichen Suchtangst, haben Publikationen unter dem Begriff der „Morphinintoxikation“ während einer Schmerztherapie ermöglicht, die noch immer bestehende dramatische iatrogene Unterbehandlung Karzinomkranker begünstigt und dadurch bedingtes „pseudosüchtiges Verhalten“ (Weisman 1989) induziert.

Die ärztliche Führung einer Opioidtherapie muss vier Gesichtspunkte beachten: Schmerzlinderung, funktionelle Verbesserung, Nebenwirkungen und Missbrauchszeichen.

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Hier eine Auswahl:

Ballantyne JC, Mao J (2003) Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 349: 1943-1953

Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C (2005) Risikofaktoren für Missbrauch und Abhängigkeit bei der Opioidtherapie chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen. *Schmerz* 19: 434-440

Savage SR, Joranson DE, Covington EC et al. (2003) Definitions related to the medical use of opioids: evaluation towards universal agreement. *J Pain Sympt Manage* 26: 655-667

Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A et al. (2002) Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 99: B1851-1854

Zacny J, Bigelow G, Compton P et al. (2003) College on problems of drug dependence taskforce on prescription opioid non-medical use and abuse: position statement. *Drug Alc Depend* 69: 215-232

*Prof. Dr. Jürgen Jage, Mainz,  
jage@anaesthesie.klinik.uni-mainz.de*

## FAZIT

1) Die Häufigkeit von Missbrauch während der analgetischen Opioidtherapie nicht-tumorbedingter chronischer Schmerzen ist relevant, auch in Deutschland. Sucht- und Schmerzmediziner sollten zukünftig gemeinsam an die Probleme herangehen und ihr Fachwissen austauschen.

2) Es ist dringlich wünschenswert, dass auch in Deutschland ein den USA vergleichbares Frühwarnsystem des Drogen- und Medikamentenmissbrauchs institutionalisiert wird, verbunden mit professioneller Datenerhebung und deren statistischer Bewertung. Die zusätzliche Beteiligung schmerztherapeutischer Zentren wäre sinnvoll. Mit dort erhobenen Daten könnte eine wichtige Informationslücke des US-amerikanischen DAWN geschlossen werden.



# Vitamin E – ein Radikalfänger ohne klinisch relevante Wirkungen

Seit Jahren wird – insbesondere von Vertretern einer »orthomolekularen« Therapie – davon ausgegangen, dass für die Pathogenese der meisten Zivilisationskrankheiten die Entstehung sogenannter freier Radikale im Körper verantwortlich ist (1). In der Folge resultierte ein erheblicher Anstieg des Verbrauchs von Antioxidantien, hauptsächlich der Vitamine C und E. Die Reklameflut in der Laienpresse ist unübersehbar. Dieses Problem betrifft aber nicht nur Deutschland. In den USA nehmen 11,3 % der Bevölkerung pro Tag mindestens 400 IE Vitamin E (Tocopherol) zusätzlich zu den sowieso in der Nahrung enthaltenen Mengen (5–7 IE) auf. Besonders hoch ist die Supplementation bei Weißen und Personen über 60 Jahre (2).

Aus aktuellem Anlass – dem Erscheinen der WHS-Studie – wird hier aber noch einmal auf die Nutzlosigkeit einer Vitamin E-Ergänzung hingewiesen:

In der Women's Health Study, WHS (3) wurde überprüft, ob Vitamin E (600 IE alle zwei Tage) im Vergleich zu Placebo zur Primärprävention kardiovaskulärer und Krebs-Erkrankungen geeignet ist. An der Studie nahmen 39.876 gesunde US-Amerikanerinnen (≥ 45 Jahre) teil. Die Dauer der Supplementation betrug im Mittel 10,1 Jahre. Primäre Endpunkte waren große kardiovaskuläre Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) und Krebserkrankungen. Das Ergebnis war eindeutig: Vitamin E (300 mg/Tag) ist dem Placebo nicht überlegen.

Auch in anderen Primärpräventionsstudien, z. B. in der ATBC (Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer)-Präventionsstudie (50 mg Vitamin E/Tag *versus* Placebo) und in PPP (Primary Prevention Project, 300 mg Vitamin E/Tag *versus* Placebo) brachte Vitamin E keinen Nutzen.

In der Sekundärpräventionsstudie CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study, 400 IE Vitamin E *versus* 800 IE Vitamin E *versus* Placebo) wurde bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) durch Vitamin E die Rate nicht tödlicher Herzinfarkte um 2,6 % (NNT = 38) gesenkt. Allerdings traten unter Vitamin E geringfügig mehr Todesfälle auf (3,5 %) als unter Placebo (2,7 %).

In anderen Sekundärpräventionsstudien, z. B. in GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell' Infarto miocardico, Vitamin E 300 IE/Tag *versus* Placebo), in der HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)-Studie (Vitamin E 400 IE/Tag *versus* Placebo) und in HPS (Heart Protection Study, Vitamin E 600 mg plus Vitamin C 250 mg plus Beta-Karotin 20 mg *versus* Placebo) brachten weder Vitamin E noch die Vitaminkombination für die Patienten einen Nutzen.

Vitamin E schützt selbst Raucher nicht vor kardiovaskulären und Krebs-Erkrankungen. Es gibt auch keine sicheren Belege dafür, dass Vitamin E in der Rheumatherapie zur Einsparung nicht-steroidaler Antirheumatika führt (4).

## Literatur

1. Meyer FP: Orthomolekulare Therapie. *internist prax* 2000; 40: 144-147.
2. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH: Brief communication: The prevalence of high intake of vitamin E from the use of supplements among U.S. adults. *Ann Intern Med* 2005; 143: 116-120.
3. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al.: Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
4. Meyer FP: Multivitaminpräparate. Große Hoffnungen - keine Beweise. *Dtsch Arztebl* 2000; 97: A2360-A2361.

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

## FAZIT

Die tägliche Supplementation von Vitamin E (Tocopherol) ist weder im Rahmen der Primär- noch in dem der Sekundärprävention sinnvoll.



# Ein neues Logo auf der Umschlagseite der AVP



Sicherlich haben Sie auf der ersten Umschlagseite dieser Ausgabe der AVP ein neues Logo entdeckt und sich Gedanken über dessen Bedeutung gemacht.

Die Mitglieder des Redaktionsausschusses AVP engagieren sich seit vielen Jahren in der ‚International Society of Drug Bulletins‘ (ISDB), einem weltweiten Zusammenschluss der unabhängigen Arzneimittel-Bulletins, indem sie sich gegenseitig über die in ihren jeweiligen Ländern und Gesundheitssystemen aktuellen Fragen der Arzneiverordnung informieren. Nur solche Bulletins können Aufnahme in diese Gesellschaft finden, die unabhängig von Einflüssen der Pharmaindustrie sind und auch von dieser Seite keinerlei finanzielle Unterstützung erhalten.

Auf der letzten Generalversammlung der ISDB in Melbourne im September 2005 wurde die AVP mit den Sonderheften ‚Therapieempfehlungen‘ als kritische und unabhängige Zeitschrift zum Vollmitglied erklärt. Das Logo der ISDB ist also ein Qualitätsmerkmal eines solchen Arzneimittel-Bulletins, eine Art Gütesiegel dafür, dass kommerzielle Meinungsbildner der Pharmabranche hier keinen Zutritt und keinen Auftritt haben.

Neben dem regelmäßigen Austausch der Bulletins dient dieser Zusammenschluss auch der gemeinsamen Durchführung von Sonderprojekten. So ist die im letzten Jahr viel beachtete „Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz“ ([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)) ein Ergebnis dieser intensiven Zusammenarbeit, an der die

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wesentlich mitgewirkt hat.

Besonderer Dank gebührt Ihnen als Abonnent und Leser der AVP dafür, dass durch Ihren Beitrag ein unabhängiges Arzneimittel-Bulletin der verfassten Ärzteschaft auf dem Markt erscheinen kann, zum Wohle der Ihnen anvertrauten Patienten. Gemeinsames Ziel all dieser Bemühungen ist der rationale und möglichst sichere Einsatz von Arzneimitteln.

Genau hierfür steht das Logo der ISDB.

*Redaktion AVP  
avp@akdae.de*

## Arzneiverordnungen 21. Auflage Neuaufgabe jetzt im Buchhandel erhältlich



Aktuell ist das Buch *Arzneiverordnungen*, herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, nun in der 21. Auflage im Buchhandel erhältlich. Diese „Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie“ wurden völlig neu überarbeitet und aktualisiert. Sie beinhalten die einzige in Deutschland verfügbare kritisch geprüfte positive Auswahl von Arzneistoffen für eine rationale und wirtschaftliche Verordnung. Sie sind unabhängig von Einflüssen der Pharmaindustrie und reflektieren die in vielfältiger Weise überprüfte und im Konsensus entstandene Meinung der Kommission, einer der ältesten Institutionen der verfassten deutschen Ärzteschaft. Fast alle für den niedergelassenen Arzt wichtigen Indikationsgebiete wer-

den abgehandelt unter Berücksichtigung der aktuellen Therapieempfehlungen und den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinien.

Neu sind auch die wirtschaftlichen Hinweise mit vergleichender, teilweise auch wertender Angabe der DDD-Kosten auf der Basis des neuesten AVR. Eine wichtige Hilfe zum rechten Zeitpunkt, wo die Vertragsärzteschaft mit neuen millionenschweren Einsparprogrammen konfrontiert wird.

Eine unentbehrliche Orientierungshilfe in der Informationsflut von Empfehlungen zur Arzneitherapie – auch für Ihre Praxis.

Das Buch kostet 49,95 € und ist auch direkt über den Deutschen Ärzte-Verlag zu beziehen. Die Telefonnummer der Versandbuchhandlung des DÄV lautet: 0 22 34/70 11 – 3 22.

## Erratum

In AVP 32, Ausgabe 4, Oktober 2005, Seite 119, schrieben wir unter der Überschrift „Vorsicht vor Grapefruitsaft-induzierten Arzneimittelinteraktionen“, dass auch Fluvastatin betroffen sei (s. Tab. 1, S. 120). Der Hersteller machte uns darauf aufmerksam, dass wir hier aus der Originalarbeit von Karch einen Fehler übernommen haben und belegte dies auch durch zwei Literaturzitate:

Fluvastatin wird nicht vorwiegend durch Cytochrom-P450 (CYP) 3A4/3A5 abgebaut, vielmehr in seiner Pharmakokinetik nicht verändert. Es ist daher ebenso wie Pravastatin von dieser Interaktion nicht betroffen.

Wir bitten, unser Versehen zu entschuldigen.

Die Redaktion