



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 2 · April 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. Tladen, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:
Prof. Dr. med. D. Höfler

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

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

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

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

Orthokin®, eine aus Eigenblut hergestellte Individualarznei Seite 26

Das aktuelle Thema

Wie kann man eine Therapiestudie industrieunabhängig beurteilen?
Kommentiert am Beispiel ASCOT-BPLA Seite 26
Aktuelle Aspekte der Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen Seite 28

Therapie aktuell

Medikamentöse Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen Seite 30
Sind Betablocker noch erste Wahl zur Einstellung eines Hypertonus? Seite 31
Pertussisimpfung auch für Erwachsene? Seite 32
Impfungen gegen infektiöse Durchfallerkrankungen Seite 34
Kurzwirkende Insulinanaloga – Systematische Übersicht und Metaanalyse Seite 36

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Im Jahr 2005 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung Seite 37
Paricalcitol (Zemplar®) zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus Seite 38
Orthokin® zur Therapie der Arthrose – eine kritische Betrachtung eines Eigenblutpräparates Seite 39
Zonisamid – ein neues, bekanntes Antiepileptikum Seite 41
Pioglitazon – geeignet zur Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern? Seite 42
Miltefosin (Impavido®) zur Behandlung der viszeralen Leishmaniasis Seite 44

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Art und Häufigkeit von Angioödemem unter Enalapril Seite 45
Arzneistoffinteraktionen auf der Ebene der Biotransformation Seite 46

Zitate

Beschleunigte Zulassung – mehr Arzneimittelrückrufe! Seite 47
Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in der Behandlung des „diabetischen Fußes“ Seite 48
Erfolgreiche Raucherentwöhnung durch kostenlose Verteilung von Nikotinplastern Seite 49
Vitamin E und Donepezil ohne Nutzen bei leichten kognitiven Einschränkungen Seite 50
Bisphosphonate (Risedronat) zur Prävention von Schenkelhalsfrakturen bei M. Alzheimer und nach Schlaganfall? Seite 51

Aus der Praxis – Für die Praxis

Leserbrief. ASS und Ibuprofen nicht zusammen verordnen! Seite 52
Akutes Nierenversagen nach Abführmaßnahmen vor der Koloskopie Seite 52
Nicht hinnehmbare weitere Verbürokratisierung ärztlicher Tätigkeit Seite 53

... was uns sonst noch auffiel

Neue unabhängige Gesundheitszeitschrift für Patienten Seite 53

In eigener Sache

Eine unabhängige Stimme... Seite 54
Wir trauern um Professor Knut-Olaf Hausteil Seite 55
Leserzuschrift Seite 55
Arzneiverordnungen 21. Auflage, Neuauflage jetzt im Buchhandel erhältlich Seite 56
1. Rostocker Pharmakovigilanz-Seminar 19. und 20. Mai 2006 Seite 56

Orthokin® , eine aus Eigenblut hergestellte Individualarznei

In diesem Heft Seite 39 berichten wir über eine individuell hergestellte Rezeptur-arznei, die keiner Zulassung bedarf, das Antiarthrose-mittel Orthokin®. Es wird in Deutschland von rund 500 Ärzten bei ca. 20.000 Patienten angewandt. Die Laienpresse berichtet enthusiastisch. So schreibt „Der Stern“ unter der Überschrift „Heilender Schuss ins Knie“, dass Orthokin® den „Knorpel in kranken Gelenken wieder fit“ macht. Selbst aus Teilen der Ärzteschaft kommt eine positive Bewertung. So teilte die Gesellschaft für prophylaktische Orthopädie im Jahr 2000 mit, dass ein „Durchbruch in der Arthrosebehandlung gelun-

gen sei“. Die Kosten liegen bei 960 Euro allein für das Proteingemisch, die Kosten der ärztlichen Behandlung kommen noch hinzu. Keine gesetzliche Kasse übernimmt bisher diese Kosten, auch die privaten Krankenkassen verweigern sich häufig. In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur liegen keine Veröffentlichungen über randomisierte und kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken von Orthokin® vor. Als ein aus Eigenblut hergestelltes Rezeptur-arznei-mittel unterliegt Orthokin® nicht den Zulassungsbestimmungen für Fertigarzneien, sodass kein Nachweis der Wirksamkeit vorgelegt werden muss.

Wer sich also mit diesem teuren Medikament auf eigene Kosten behandeln lässt, gibt sein Geld für eine Therapie mit sehr, sehr fraglichem Wert aus. Der Gesetzgeber, der ja auch in anderen Fragen die Aufgabe hätte den Bürger vor Ausplünderung zu schützen, sollte dafür sorgen, dass Präparate dieser Art ein ordnungsgemäßes Zulassungsverfahren passieren müssen. Die Tatsache, dass ein solches Präparat ohne jeden Wirksamkeitsnachweis angewandt werden darf, sehen wir als Skandal an.

Die Red.

Das aktuelle Thema

Wie kann man eine Therapiestudie industrieunabhängig beurteilen?

Kommentiert am Beispiel ASCOT-BPLA

Auf dem Jahreskongress des American College of Cardiology in Orlando (Florida) im März 2005 wurde unter anderem die »Mega-Studie« ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm) vorgestellt mit der »take home message« : „Bei Hypertonikern verringert die Kombination Amlodipin/Perindopril die Sterblichkeit deutlicher als die Kombination Beta-blocker/Diuretikum“ (1). Weiter heißt es, dass die „modernen“ Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer „nicht nur zu einer besseren Blutdrucksenkung, sondern auch zu signifikant weniger

- Todesfällen (Relative Risikoreduktion, RR 14 Prozent),
- Schlaganfällen (RR 23 Prozent),
- Koronarkomplikationen (RR 24 Prozent) und
- Diabetesfällen (RR 32 Prozent)“ führen.

Am 10. September 2005 wurde diese prospektive, randomisierte, multizentri-

sche, kontrollierte Studie veröffentlicht (2), sodass es nun möglich ist, daraus die therapie-relevanten Werte zu erkennen. In Tabelle 1 werden die Sachverhalte wiedergegeben, die von Zylka-Menhorn im Deutschen Ärzteblatt (1) zitiert wurden.

Es geht nachfolgend nicht um eine inhaltliche Kritik an der ASCOT-BPLA, sondern allein um den Umgang mit Daten. Während die in (1) genannten relativen Risikoreduktionen (14, 23, 24, 32 Prozent) einen klaren Vorteil der Amlodipin/Perindopril-Kombination suggerieren, zeigen die Werte der absoluten Risikoreduktion oder Ereignisreduktion (0,9; 1,0; 0,8 bzw. 2,4 Prozent), dass zwischen den beiden Studienarmen praktisch keine therapie-relevanten Differenzen existieren! Diese Situation spiegelt sich in den NNT- und NTN-Werten wider. Letztere zeigen an, wie viele Patienten überflüssig und kostentreibend mit Amlodipin/Perindopril behandelt würden, da eine Atenolol/Thiazid-Kombination völlig ausreichend wäre.

Wie üblich unterscheiden sich die Gruppen »hochsignifikant«, aber die Unterschiede sind klinisch irrelevant.

Glossar und Interpretationen

Ereignisrate in der Kontrollgruppe, K (in unserem Beispiel die »älteren« Antihypertensiva Atenolol plus Thiazid): Anteil der Teilnehmer (%), die in einem definierten Zeitraum ein ungünstiges Ereignis oder einen Endpunkt erleiden.

Ereignisrate in der experimentellen Gruppe, E (in unserem Beispiel die »neueren« Antihypertensiva Amlodipin plus Perindopril): Anteil der Teilnehmer (%), die in einem definierten Zeitraum ein ungünstiges Ereignis oder einen Endpunkt erleiden.

ARR, absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion): absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen/Endpunkten zwischen Kontrollgruppe und experimenteller Gruppe (K minus E = ARR).

Tabelle 1: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (modifiziert nach 2)

19.257 Patienten mit Bluthochdruck und mindestens drei zusätzlichen Risikofaktoren wurden randomisiert: Beta-Blocker Atenolol (50/100 mg/Tag) plus Thiazid-Diuretikum Bendroflumethazid (1,25/2,5 mg/Tag, wenn nötig zur Erreichung des Zielblutdrucks) versus Kalziumantagonist Amlodipin (5/10 mg/Tag) plus Perindopril (4/8 mg/Tag, wenn nötig). Primärer Endpunkt: nicht tödlicher Herzinfarkt oder tödliche koronare Herzkrankheit. Beobachtungsdauer: vorzeitig beendet nach 5,5 Jahren

Ereignis	Atenolol plus Thiazid (n = 9.618) %	Amlodipin plus Perindopril (n = 9.639) %	RRR %	ARR %	NNT n	NTN n	P
Todesfälle	8,5	7,6	14	0,9	111	110	0,0247
Schlaganfälle	4,4	3,4	23	1,0	100	99	0,0003
Koronarkomplikationen	3,5	2,7	24	0,8	125	124	0,0010
Diabetesfälle	8,3	5,9	32	2,4	42	41	< 0,0001

RRR: relative Risikoreduktion

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion)

NNT: number needed to treat

NTN: number treated needlessly

NNT, number needed to treat: Gibt die Anzahl der Patienten an, die behandelt werden müssen, um 1 zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern oder zu verzögern (100 dividiert durch ARR).

NTN, number treated needlessly: Gibt die Anzahl der Patienten an, die sinnlos behandelt werden (NNT minus 1).

RRR, relative Risikoreduktion: Relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in E im Vergleich zu K (ARR dividiert durch K, multipliziert mit 100). Als Prozentwert eines Prozentwertes resultieren immer hohe (aber therapieirrelevante Werte).

NNH, number needed to harm: Gibt die Anzahl von Patienten wieder, bei deren Behandlung 1 zusätzlicher Fall mit unerwünschtem Ereignis/Komplikation auftritt (100 dividiert durch den negativen ARR-Wert).

NNK, number needed to kill: Spezialfall, wenn das unerwünschte Ereignis/die Komplikation ein zusätzlicher Todesfall ist (100 dividiert durch den negativen ARR-Wert).

P, Probability (= Wahrscheinlichkeit): p-Werte gleich oder kleiner 0,05 werden konventionell als statistisch signifikant angesehen.

Vor einiger Zeit hat übrigens das Deutsche Netzwerk EbM ein ausführliches Glossar zur evidenzbasierten Medizin veröffentlicht (3).

Eine Modellrechnung

An vier fiktiven Studien sollen die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Begriffen noch einmal verdeutlicht werden (Tabelle 2).

Wie zu erkennen ist, sterben in Studie A in der Kontrollgruppe 20% und in der experimentellen Gruppe 10% der Pati-

enten. Das entspricht einer ARR = 10% (20 minus 10), einem NNT = 10 (100 dividiert durch 10), einem NTN = 9 (10 minus 1) und einer RRR = 50% (10 dividiert durch 20, multipliziert mit 100).

Die Mortalitätsraten nehmen von Studie zu Studie ab. In Studie D sterben in der Kontrollgruppe 0,02% und in der experimentellen Gruppe 0,01% der Patienten. Daraus resultiert eine ARR = 0,01 (0,02 minus 0,01), ein NNT = 10.000 (100 dividiert durch 0,01), ein NTN = 9.999 (10.000 minus 1). Die RRR beträgt aber wieder 50%, eine Information, die geschickt verbreitet, umsatzfördernd sein kann. Daraus folgt aber auch, dass RRR-Werte völlig ungeeignet sind, um therapierelevante Aussagen zu ermöglichen. Gefordert werden muss die Publikation der ARR- und NNT-Werte, die natürlich auch nur statistische Größen sind und über den individuellen Fall des gerade zu behandelnden Patienten und seine Prognose keine konkreten Aussagen erlauben. Aber bei NNT-Werten > 30

Tabelle 2: Zusammenhänge zwischen ARR (absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion), NNT (number needed to treat), NTN (number treated needlessly) und RRR (relative Risikoreduktion)

Studie	Ereignis	Kontroll-Gruppe* %	Experimentelle Gruppe** %	ARR %	NNT n	NTN n	RRR %
A	Mortalität	20	10	10	10	9	50
B	Mortalität	2	1	1	100	99	50
C	Mortalität	0,2	0,1	0,1	1000	999	50
D	Mortalität	0,02	0,01	0,01	10000	9999	50

* z.B. Plazebo, alte Therapie, Goldstandard usw.

** z.B. Verum, neue Therapie, Innovation usw.

haben Arzt und Patient viel Zeit, um über das weitere Vorgehen in der Behandlung zu beraten.

Der erst neuerdings eingeführte NTN-Wert (4) offenbart in erschreckender Weise, wie viele Patienten sinnlos mit dem Verum, der Innovation usw. behandelt werden, mit allen Gefahren von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Wirkungslosigkeit.

Literatur

1. Zylka-Menhorn V: Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Neue „Mega-Studien“ vorgestellt. Dtsch Arztebl 2005; 102: A 808–810.

2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodi-

pine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

3. Kunz R, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M et al.: Das Deutsche Netzwerk EbM hat ein Glossar! Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2004; 98: 429–435.

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

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

FAZIT

Vertreter der pharmazeutischen Industrie und industriennahe ärztliche Meinungsbildner benutzen zur Bewertung der großen Endpunktstudien gern die so genannte relative Risikoreduktion (RRR). Dieser Wert ist **immer** ausgesprochen hoch und daher umsatzfördernd. Er ist aber überhaupt nicht geeignet für therapierelevante Aussagen. Die therapierenden Ärzte sollten bei entsprechenden Gelegenheiten (Vertreterbesuche, Fortbildungsveranstaltungen) darauf bestehen, die Werte der **absoluten** Risikoreduktion (ARR, Ereignisreduktion), **NNT** (number needed to treat) und nun auch **NTN** (number treated needlessly) zu erfahren. Dadurch werden sich viele Fehlinterpretationen und Übertherapien vermeiden lassen.

Aktuelle Aspekte der Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen¹

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind grampositive Bakterien, die weltweit zu den wichtigsten Krankheitserregern gehören. Sie können einerseits als harmlose Kontaminanten bei über 30% gesunder Menschen – Keimträgern – im Rachenraum vorkommen. Andererseits können sie bei mangelhafter Immunabwehr – im Säuglings- und frühen Kindesalter sowie bei Senioren und Patienten mit Immundefizit und nach Milzexstirpation – schwer verlaufende Krankheitsbilder (Pneumonie, Meningitis, Sepsis) verursachen. Mit Hilfe ihrer Kapsel erschweren die Pneumokokken eine effektive Phagozytose, selbst wenn Antibiotika verabreicht werden, abgesehen davon, dass ihre Antibiotikaresistenz auch in Deutschland zunimmt (1). Die Virulenz

der Pneumokokken ist der Dicke der Kapsel proportional (2). Erst die Anwesenheit ausreichender Antikörper ermöglicht eine wirksame Immunphagozytose als Voraussetzung für eine erfolgreiche Überwindung der Infektion. Aus diesem Grund ist eine Impfung mit ausreichender Antikörperbildung nicht nur sinnvoll, sondern für Risikopersonen – das sind beispielsweise Kinder in den ersten Lebensjahren und Ältere > 60 Jahre sowie Patienten mit einer fehlenden Milz – eine lebensrettende Präventivmaßnahme (3).

Impfung mit Polysaccharid-Impfstoff

Von den > 90 unterschiedlichen Kapseltypen sind 23 für > 90% aller Pneumokokken-Erkrankungen verantwortlich. Sie zeichnen sich durch invasive Eigenschaften aus. Der zugelassene Polysaccharid-Impfstoff (Pneumovax®) enthält diese 23 Kapseltypen und hinterlässt einen mehrjährigen Impfschutz.

Die Impfung wird von der Ständigen Impfkommission (4) als Indikationsimpfung für alle älteren Personen > 60 Jahre sowie für Patienten mit Immunschwäche (Malignome, Asplenie, Sichelzellenanämie, HIV-Infektion, Knochenmarktransplantation) bzw. chronischen Krankheiten (des Herz-Kreislaufs, der Atmungsorgane, des Stoffwechsels einschließlich Diabetes mellitus, der Nieren einschließlich Dialyse und des Zentralnervensystems) empfohlen.

Mit diesem Impfstoff gelingt es allerdings nicht, Kindern in den ersten zwei Lebensjahren eine boosterfähige Immunität zu vermitteln. Das T-Zell-Immunsystem ist in den ersten Lebensmonaten nicht in der Lage, „reine Polysaccharide“ als Antigen zu erkennen und mit einer nachhaltigen Antikörperbildung und Memory cell-Bildung zu reagieren (5).

Gerade aber diese Altersgruppe ist durch Pneumokokkeninfektionen besonders gefährdet. Wir haben in Deutschland

¹ Wir hatten bereits im Jahr 2000 über dieses Thema berichtet (R.R.Reinert, AVP 2000/Heft 3, Seite 14). Da diese Impfung bisher leider keine ausreichende Verbreitung erfahren hat, meinen wir, das Thema wieder aufgreifen zu sollen. Grundsätzlich andere Aspekte als 2000 zeigen sich allerdings heute nicht.

keine verlässlichen Daten über die Häufigkeit von Erkrankungen und Todesfällen an Pneumokokken-Infektionen. Schätzungen sprechen hinsichtlich jährlicher Todesfälle aller Altersgruppen von einer Zahl von 12.000 (6). Aus pädiatrischer Sicht erkranken in Deutschland jährlich ca. 250 – 300 Kinder an einer invasiven Pneumokokken-Infektion (Bakteriämie, Sepsis, Meningitis), von denen je etwa 5 – 10% entweder daran sterben, einen bleibenden Hirnschaden oder eine Ertaubung erleiden. Die Zahl der Pneumonien und der Otitis media im Kindesalter liegt wesentlich höher, vermutlich in der Größenordnung von 5.000 – 30.000 (bei Pneumonie) bzw. wenigstens 50.000 (bei Otitis media) (7).

Impfung mit Konjugat-Impfstoff

Seit 2001 befindet sich ein Impfstoff gegen Pneumokokken auf dem Markt (Prevenar®), der auch in den ersten Lebensjahren eines Kindes erfolgreich verwendet werden kann. Es handelt sich um einen sogenannten Konjugat-Impfstoff, wie er auch von anderen Kapselbakterien (*Haemophilus influenzae* Typ b und Meningokokken der Serogruppe C) bekannt ist. Die wichtigsten sieben Kapselpolysaccharid-Typen (Serotypen 4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F, 23 F) sind an ein Trägerprotein (Diphtherie-CRM197-Toxoid) gebunden – konjugiert – und ermöglichen so eine spezifische Induktion einer T-Zell-Antwort sowohl mit Antikörperbildung gegen die im Impfstoff enthaltenen Kapseltypen als auch mit immunologischem Gedächtnis. Die Schutzwirkung dieses Impfstoffs wurde in klinischen Studien gegen invasive Pneumokokken-Infektionen (Meningitis, Sepsis) durch die im Impfstoff vertretenen Kapseltypen mit > 95% ermittelt. Die Schutzwirkung vor Pneumonie war mit 30 – 70% erwartungsgemäß geringer, weil die Antikörperkonzentrationen in der Lunge vergleichsweise niedriger sind. Vor Otitis media schützte die Impfung nur bei maximal 20% der Impflinge. Die Zahl der Kinder, die Paukenröhrchen erhielten, konnte ebenfalls um etwa 20% reduziert werden (7).

Die Ständige Impfkommission empfiehlt die Impfung mit diesem Impfstoff allen

Kindern, die durch Pneumokokken überdurchschnittlich gefährdet sind. Das sind beispielsweise alle Frühgeborene, Säuglinge und Kinder mit Gedeihstörungen und neurologischen Entwicklungsproblemen, Kinder mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten wie Hypogammaglobulinämie, Sichelzellenanämie, Krankheiten der blutbildenden Organe, neoplastischen Krankheiten, HIV-Infektionen, Knochenmarktransplantationen sowie alle chronisch kranken Kinder.

Während der Polysaccharid-Impfstoff seine Schutzwirkung nach einer einmaligen Injektion bei Kindern zwischen drei und vollendeten neun Jahren für mindestens drei Jahre und für alle Personen ab zehn Jahren für mindestens sechs Jahre entfaltet, wird das Impfschema beim Konjugat-Impfstoff altersentsprechend abgewandelt. Bei Ungeimpften im ersten Lebenshalbjahr sind drei Injektionen, bei Ungeimpften zwischen dem 7. und vollendeten 23. Lebensmonat sind wiederum drei Injektionen und bei Ungeimpften im Alter von 24 – 59 Lebensmonaten ist nur eine Injektion erforderlich. Anzustreben ist ein frühzeitiger Beginn der Impfung – möglichst ab der 9. Lebenswoche – mit zeitgerechter Fortführung, damit der Impfling in seinem kritischen Dispositionsalter – nämlich im ersten Lebensjahr – rechtzeitig über einen kompletten Impfschutz verfügt.

Kinderärzte befürworten eine allgemeine Säuglingsimpfung gegen Pneumokokken, weil die bisherige Indikationsimpfung nicht in der Lage ist, alle Risikokinder hinreichend zu schützen. Die STIKO berät zurzeit über diese Option. In den USA besteht bereits seit dem Jahr 2000 eine Empfehlung dieser Art, wobei allerdings auf die höhere Rate an penicillinresistenten Pneumokokken als in Deutschland hingewiesen werden muss.

Literatur

1. Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M et al.: Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 61 – 68.

2. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 4. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2001.

3. Fedson DS: Pneumokokkenimpfung bei älteren Menschen. *Immunologie & Impfen* 1999; 2: 128 – 133.

4. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Neues in den aktuellen Impfempfehlungen der STIKO. *Epidemiol Bull* 2005; 30 (29. Juli 2005).

5. Schneeweiss B: Impfen – ganz praktisch. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag, 2005.

6. Positionspapier: Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen. Gemeinsame Stellungnahme von Berufsverbänden und Fachgesellschaften zur Pneumokokken-Impfung, entstanden unter der Schirmherrschaft des Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken (NRZ), Aachen. *ImpfDialog* 2003; 3: 29 – 34.

7. Schmitt H-J: Bekapselte Bakterien: *Haemophilus influenzae*, Meningokokken, Pneumokokken. *Consilium Infectiorem* 2001; 11 (4): 45 – 52.

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

FAZIT

Bekapselte invasive Pneumokokken sind weltweit gefährliche Krankheitserreger. Besonders Ältere > 60 Jahre neigen zu schweren, oft tödlichen Pneumonien. In den ersten Lebensjahren erkranken Kinder an Bakteriämie, Sepsis, Meningitis. Zunehmende Antibiotikaresistenz erschwert eine gezielte Therapie. Allein die rechtzeitige Antikörperbildung durch Impfung schützt nachweislich vor invasiven Erkrankungen. Ein Polysaccharid-Impfstoff eignet sich für Menschen aller Altersgruppen jenseits des 2. Lebensjahres. Nach einem Konjugat-Impfstoff entwickeln Kinder auch in den ersten zwei Lebensjahren eine nachhaltige, boosterfähige Immunität. Dementsprechende Empfehlungen hat die STIKO zur Indikationsimpfung für Risikogruppen verabschiedet.

Medikamentöse Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen

Unter chronisch-neuropathischen Schmerzen versteht man Schmerzen infolge einer Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems, wobei die Schmerzen mindestens drei Monate anhalten müssen und täglich bestehen. Eine typische Ursache für chronisch-neuropathische Schmerzen ist die postzosterische Neuralgie nach Herpes Zoster-Infektion, Schmerzen bei Polyneuropathien insbesondere im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie, das komplexe regionale Schmerzsyndrom und chronische Lumboischialgien bedingt durch Kompression von lumbalen oder sakralen Nervenwurzeln bei Bandscheibenvorfällen oder Kompression durch hypertrophierte kleine Wirbelgelenke.

Die vor kurzem erfolgte Zulassung von Pregabalin (Lyrica®) ist Anlass, eine kurze Zusammenfassung der zur medikamentösen Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen verfügbaren Medikamente zu erstellen.

1. Pregabalin

Pregabalin ist in zahlreichen tierexperimentellen Modellen neuropathischer Schmerzen wirksam. Es wirkt sehr wahrscheinlich über eine Bindung an alpha 2-delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Kalziumkanälen an afferenten Nozizeptoren im Rückenmark. Doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Studien liegen überwiegend zur diabetischen schmerzhaften Polyneuropathie und zur postzosterischen Neuralgie vor. Von den fünf bisher publizierten Studien wurden zwei bei diabetischer schmerzhafter Neuropathie (1, 2), zwei an Patienten mit postzosterischer Neuralgie (3, 4) und eine Studie an Patienten durchgeführt, die entweder an schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie oder an postzosterischer Neuralgie litten (5). Gemeinsamer

Endpunkt der Studien war eine Besserung der Schmerzintensität auf einer numerischen Skala, die zwischen null und zehn Punkten lag. Die Studiendauer betrug zwischen fünf und zwölf Wochen. Die untersuchten Dosierungen von Pregabalin lagen zwischen 150 und 600 mg/Tag. Fasst man die Studien zusammen, kam es im Schnitt zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzintensität um drei Punkte auf der genannten Schmerzskala zwischen null und zehn. In den Plazebogruppen lag die Reduktion zwischen 0,8 und 1,4 Punkte. Als „erfolgreich behandelt“ wurden Patienten eingeschätzt, bei denen es zu einer mindestens 30%-igen Schmerzreduktion kam. Der Prozentsatz unter Verum lag bei durchschnittlich 60 %, unter Plazebo bei durchschnittlich 30 %. Die häufigsten geklagten Nebenwirkungen von Pregabalin waren Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme und periphere Ödeme.

Zusammenfassend hat Pregabalin seine Wirksamkeit bei chronisch-neuropathischen Schmerzen in plazebokontrollierten Studien belegt. In Abstract-Form liegen allerdings zwei Studien vor, in denen sich keine Überlegenheit gegenüber Plazebo fand. Kritisch anzumerken ist auch die Definition von „erfolgreich behandelt“ mit einer Besserung von 30 %. Üblicherweise wird ein „Erfolg“ definiert als eine mindestens 50 %-ige Reduktion der Schmerzintensität.

In der praktischen Anwendung muss Pregabalin einschleichend eindosiert werden. Die Anfangsdosis liegt bei 75 – 150 mg, und nach einer Woche kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. Die Maximaldosis zur Behandlung neuropathischer Schmerzen beträgt 600 mg. In den meisten klinischen Studien war allerdings die 300 mg Tagesdosis wirksam.

2. Trizyklische Antidepressiva

Die meisten Studien zur Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen liegen für trizyklische Antidepressiva vor und hier wiederum die meisten für Amitriptylin (6). Bei Patienten, die unter den typischen anticholinergen Nebenwirkungen von Amitriptylin leiden, kommt als Alternative Nortriptylin in Betracht, das weniger Nebenwirkungen hat. Das Hauptproblem der Trizyklika sind die Nebenwirkungen, hier insbesondere Müdigkeit, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Verstopfung und Gewichtszunahme. Trizyklische Antidepressiva werden zunächst niedrig dosiert abends gegeben und dann langsam aufdosiert. Die Dosis richtet sich in der Regel nach Wirkung und Verträglichkeit. Um eine schnelle Therapieeinschätzung zu erhalten, können die Substanzen auch intravenös appliziert werden. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) haben nur eine sehr begrenzte Wirksamkeit. Substanzen die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen scheinen dagegen bei neuropathischen Schmerzen wirksam zu sein (7).

3. Retardierte Opiode

Entgegen ursprünglichen pathophysiologischen Vorstellungen sind auch Opiode zur Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen wirksam (8). Sie wirken bei etwa 50 % der Patienten. Die beste Studienlage liegt vor für Oxycodon, retardiertes Morphin und retardiertes Tramadol (9). Dosis- und therapielimitierend sind hier die typischen Nebenwirkungen wie Verstopfung und Müdigkeit. Ein häufiger Therapiefehler ist der Einsatz nicht retardierter Opiode mit den Konsequenzen von Tachyphylaxie und Abhängigkeit.

4. Andere Antikonvulsiva

Carbamazepin ist zweifelsfrei bei der Trigeminalneuralgie wirksam. Die klinische Erfahrung zeigt auch, dass es bei anderen chronisch-neuropathischen Schmerzen wirksam ist (10). Diese Wirkung wurde aber erst entdeckt, nachdem der Patentschutz von Carbamazepin abgelaufen war, so dass es fast keine vernünftigen großen randomisierten plazebokontrollierten Studien bei neuropathischen Schmerzen gibt. Kleinere Studien gibt es auch zur Wirksamkeit von Lamotrigin insbesondere bei zentralen Schmerzen (11). Auch Oxcarbazepin ist bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen wirksam (12, 13). Oxcarbazepin hat etwas weniger Nebenwirkungen als Carbamazepin. Eine seltene potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung ist eine Hyponatriämie. Die Vorgängersubstanz von Pregabalin, Gabapentin (Neurontin®), wurde in acht doppelblinden, plazebokontrollierten Studien in der Indikation chronisch-neuropathischer Schmerz untersucht (9). Bemerkenswert hier ist allerdings, dass die Wirkung meist erst bei Dosierungen oberhalb von 2.400 mg einsetzt, in einem Bereich, in dem dann auch die Nebenwirkungen ein Problem werden. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Symptome und periphere Ödeme. Auch Gabapentin muss wie die anderen Antikonvulsiva einschleichend eidosiert werden. Ins-

Tabelle 1: Übersicht Wirkstoffe und Kosten

Substanz	Tagesdosis	Kosten/Monat (€)
Amitriptylin	25 mg	4,83
Amitriptylin (ret.)	75 mg	8,53
Carbamazepin (ret.)	300 mg	8,62
Carbamazepin (ret.)	600 mg	17,25
Tramadol (ret.)	2 x 100 mg	31,55
Pregabalin (Lyrica®)	2 x 150 mg	97,09
Gabapentin (Neurontin®)	3 x 800 mg	143,88

gesamt ist die Verträglichkeit bei älteren Menschen allerdings besser als die von Carbamazepin.

5. Kombinationstherapie

Eine kürzlich publizierte randomisierte Studie zeigte, dass die Kombination von retardiertem Morphin mit Gabapentin besser wirkt als eine jeweilige Monotherapie, sodass dann niedrigere Dosierungen notwendig sind mit entsprechend geringeren Nebenwirkungen (14).

6. Kosten

Die Kosten für die unterschiedlichen Medikamente zur Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen unterscheiden sich ganz wesentlich (siehe Tabelle 1).

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis (1 – 14) kann beim Autor angefordert werden.

FAZIT

Es stehen mehrere Substanzgruppen zur Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen zur Verfügung. Angesichts der sehr unterschiedlichen Behandlungskosten sollten bei fehlenden Kontraindikationen zunächst die preiswerteren Substanzgruppen wie Amitriptylin, Carbamazepin oder retardiertes Tramadol zum Einsatz kommen. Sind diese kontraindiziert oder unwirksam, können Gabapentin oder Pregabalin benutzt werden. Leider gibt es bisher keine direkten Vergleichsstudien der deutlich teureren neuen Substanzen wie Gabapentin oder Pregabalin im Vergleich zu Opioiden, Carbamazepin oder Amitriptylin.

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

Sind Betablocker noch erste Wahl zur Einstellung eines Hypertonus?

In einer Metaanalyse verglichen Lindholm¹ et al. (1) die Wirksamkeit von Betablockern im Vergleich zu Plazebo und anderen Antihypertensiva. Gefragt wurde nach der Verhinderung von

Schlaganfällen, Myokardinfarkten und nach einer Reduzierung der Gesamtmortalität. Grundlage waren 13 randomisierte kontrollierte Studien von Betablockern gegen andere Antihypertensiva (n = 105.951) und sieben Studien (n = 27.433) gegen Plazebo.

Auf Grundlage dieser Untersuchungen wurde eine relative Risikoerhöhung von

16% (Konfidenzintervall 4 – 30%) für Betablocker bezüglich Schlaganfall gegenüber anderen Antihypertensiva errechnet. Betrachtet man die Zahlen und die Absolute Risikoreduktion (ARR) genau (Tab. 1), so kommen doch einige Zweifel auf. Für Myokardinfarkte oder Gesamtmortalität ergaben sich nach den Autoren diese Unterschiede nicht. Das Ergebnis veränderte sich nicht, nahm

¹ L.H.Lindholm ist president elect of the International Society of Hypertension (ISH). Diese Studie wurde nicht von der Industrie unterstützt. Lindholm war an den meisten großen Studien, die in letzter Zeit zu den ACE-Hemmern erschienen sind beteiligt.

Tabelle 1: Absolute Risikoreduktion (ARR) Betablocker vs. andere Antihypertensiva

Schlaganfälle bei Pat., die Betablocker erhielten N = 51.963	%	Schlaganfälle bei Pat., die andere Antihypertensiva erhielten n = 58.882	%	Differenz der Prozentwerte in Prozent = ARR
1650	3,175	1594	2,707	0,468

man den Betablocker Atenolol aus diesen Auswertungen heraus.

In der Diskussion wird außerdem das erhöhte Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes in zwei neueren Studien (2;3) ins Feld geführt und die Gabe von Betablockern und Diuretika als erste Wahl zur Einstellung eines Hypertonus in Frage gestellt.

In einem Editorial (4) wird eine Indikation für Betablocker nur noch für Patienten mit KHK oder Patienten ohne Nebenerkrankungen gesehen, die hyperadrenerg und ängstlich sind und so symptomatisch von der Gabe eines Betablockers profitieren könnten. Außerdem werden auch hier die Vorteile neuerer Antihypertensiva gegenüber Betablockern bei der Neuentstehung eines Diabetes hervorgehoben (5).

Die größte Einschränkung der Metaanalyse wird von den Autoren selbst genannt: Erreichte Blutdruckwerte konnten bei dieser Art der Studienauswertung nicht berücksichtigt werden. Aber schon geringe Unterschiede des erreichten Blutdrucks können bekanntlich erhebliche Unterschiede in den Studienergebnissen ausmachen.

In der ALLHAT-Studie (6) wurde gezeigt, dass Diuretika effektiver in der Verhinderung von Schlaganfällen als ACE-Hemmer sein können. Dennoch würde wegen dieses Ergebnis niemand die ACE-Hemmer aus der „first-line“-Therapie verdrängen wollen.

Literatur

1. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545 – 1553.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895 – 906.
3. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al.: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (IN-

VEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805 – 2816.

4. Beevers DG: The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; 366: 1510 – 1512.

5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995 – 1003.

6. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981 – 2997.

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

FAZIT

Die Studie ist kein Grund, die bisherige Praxis der Auswahl von Antihypertensiva nach Nebenerkrankungen zu verändern. Für die meisten Patienten ist ohnehin eine Kombinationstherapie nötig, um die Zielblutdruckwerte zu erreichen. Für die Wahl der Antihypertensiva bei übergewichtigen Patienten ohne Nebenerkrankungen könnte jedoch in Zukunft eine Rolle spielen, dass unter der Therapie mit Diuretika und Betablockern häufiger ein Diabetes entsteht als unter anderen Antihypertensiva.

Pertussisimpfung auch für Erwachsene?

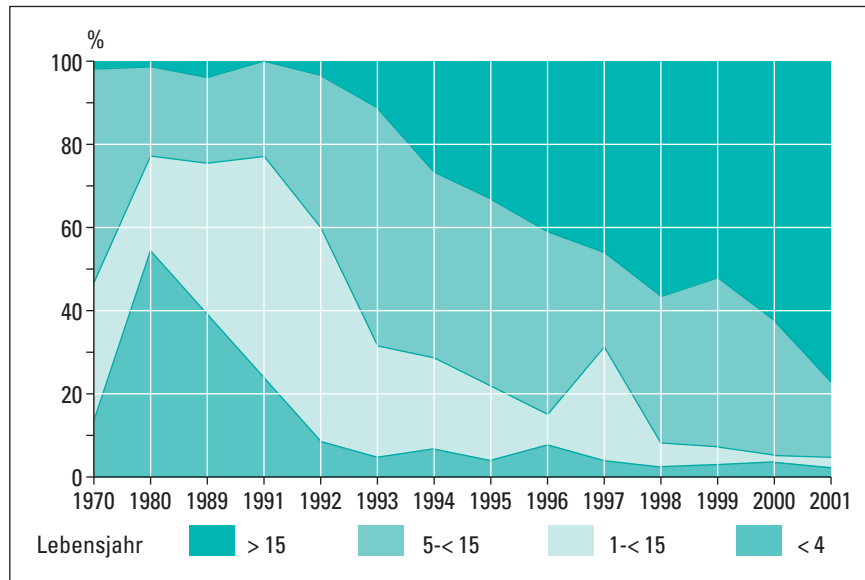
Keuchhusten ist keine „Kinderkrankheit“

Pertussis ist nicht nur eine Erkrankung des Kindesalters. Impfücken in weiten Bevölkerungskreisen haben in Deutschland dazu geführt, dass der Keuchhusten zunehmend auch bei Jugendlichen und Erwachsenen auftritt. Pertussis gilt

heute in Deutschland als häufigste, nicht beherrschte impfpräventable bakterielle Infektion (1). Exakte epidemiologische Daten fehlen allerdings, weil der Keuchhusten nach dem Infektionsschutzgesetz nicht zu den meldepflichtigen Erkrankungen zählt. Lediglich in den Neuen Bundesländern gibt es eine, aus

der DDR-Zeit stammende erweiterte Meldepflicht. Aus dieser epidemiologischen Quelle lässt sich ablesen, dass in der DDR unter den Bedingungen einer Impfpflicht (bei insgesamt sehr geringer Morbidität < 1/100.000) 32 zumeist Säuglinge erkrankten, während inzwischen in Deutschland der größte Anteil

Abb. 1: Altersverteilung der Keuchhusten-Erkrankungen in der ehemaligen DDR und in den neuen Bundesländern [nach (2)]



der Erkrankungen unter den Jugendlichen und Erwachsenen > 15 Jahren anzutreffen ist (Abb. 1).

Immunität nach Keuchhustenerkrankung und -impfung hält nicht lange

An Pertussis kann man sowohl nach vollständiger Impfung als auch nach durchgemachter Krankheit mehrmals erkranken. Man vermutet heute, dass der Schutz nach Erkrankung nicht länger als 20 Jahre und der nach einer Impfung nicht länger als 10 Jahre anhält (3). Deshalb ist die Pertussisimpfung im Erwachsenenalter ein aktuelles Problem.

Die STIKO empfiehlt Pertussisimpfung für Jugendliche und Erwachsene

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat sich in den letzten Jahren mehrmals mit diesem Problem auseinandergesetzt. Im Jahr 2000 hat sie eine zusätzliche Auffrischimpfung für Jugendliche zwischen 9 und 17 Jahren empfohlen. Seit 2001 gelten Empfehlungen für eine Indikationsimpfung gegen Keuchhusten für berufliches Personal in der Pädiatrie und Infektionsmedizin sowie in Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter. Im Jahr 2003 wurde eine Indikationserweiterung auf Personal in der Schwangerenbetreuung und Geburts-

hilfe sowie auf Familien vor der Geburt eines Geschwisterkindes verabschiedet. Schließlich wurden 2004 die Indikationen auch auf Frauen mit Kinderwunsch und enge Haushaltskontaktpersonen (Eltern, Geschwister) und Betreuer (Tagemütter, Babysitter, Großeltern) ausgedehnt. Bedauerlicherweise werden diese Impfpfehlungen in Deutschland nur unzureichend umgesetzt. Es gibt Experten, die unter dem Gesichtspunkt des relativ kurzen Impfschutzes laut über eine regelmäßige Auffrischimpfung aller Erwachsenen im Abstand von 10 Jahren nachdenken. Die STIKO hat sich bisher nicht positioniert.

Wie kann der Impfschutz Erwachsener verbessert werden?

Ein erfolgreicher Impfschutz im Erwachsenenalter hängt wesentlich vom Impfstoff und vom Impfmodus ab. Wegen zu starker Nebenwirkungen wurde in Deutschland der Pertussis-Ganzkeim-Impfstoff verlassen und seit 1995 nur noch der azelluläre Pertussisimpfstoff benutzt.

In den 90er Jahren wurden ausgedehnte Studien über azelluläre Pertussisimpfungen im frühen Kindesalter durchgeführt (4). Über Impfungen im Jugend- und Erwachsenenalter gibt es nur ganz wenige Untersuchungen. So erschien 2005 eine Publikation im New England

Journal of Medicine, die eine Pertussisimpfung aller Erwachsenen fordert, weil nur dadurch die Infektion zu beherrschen sei (5). In einer Studie erhielten etwa 1.400 Personen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren einen Kombinationsimpfstoff (dTaP) mit einem azellulären Pertussisanteil (trivalent mit Pertussistoxin PT, filamentösem Hämagglutinin FHA, Pertactin PRN). Eine randomisierte, doppelt verblindete Kontrollgruppe von ebenfalls fast 1.400 Personen gleichen Alters wurde als Placebo gegen Hepatitis A geimpft. Beide Gruppen wurden auf eine akute Erkrankung mit mindestens 5-tägigem Husten mittels wöchentlicher Telefonbefragung bzw. Selbstbeurteilung beobachtet. Jede Hustenepisode wurde klinisch (Falldefinition), serodiagnostisch (Antikörperbestimmung IgG, IgA) und mikrobiologisch (Kultur, PCR) diagnostiziert. Die durchschnittliche Studiendauer betrug fast zwei Jahre. Insgesamt wurden zehn gesicherte Pertussisfälle diagnostiziert, davon neun in der Placebogruppe und einer in der Impfgruppe. Die Protektivität (efficacy) der Impfung wurde mit 92% (Streuweite von 32 – 99%) ermittelt.

Jüngst haben in Deutschland Riffelmann et al. (6) Studienergebnisse über die Pertussisimpfung ungeimpfter Jugendlicher vorgestellt. 123 Jugendliche zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr mit einer leeren Anamnese hinsichtlich Pertussiserkrankung oder -impfung wurden einmalig mit einem dTaP-Impfstoff geimpft. Antikörper (IgG) wurden vor sowie 5 – 12 Tage und 29 – 49 Tage nach der Impfung getestet. Etwa 90% aller Probanden wiesen eine Antikörperantwort gegenüber PT und FHA und sogar über 95% gegenüber PRN auf. Zwischen primär seronegativen und primär seropositiven Probanden wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Jugendliche – gleichgültig ob geimpft oder ungeimpft – nur eine Pertussisimpfinjektion benötigen, um eine hohe Immunreaktion zu erzeugen.

Halperin (7) leitet in einem Leitartikel des New England Journal of Medicine aus der klinischen Studie von Ward et al. (5) die Fragen ab, wie der azelluläre Per-

tussisimpfstoff bei Jugendlichen und Erwachsenen praktisch eingesetzt werden soll. Sicherheit, Immunogenität und Protektivität des azellulären Pertussisimpfstoffs seien zuverlässige Größen. Diphtherie- und Tetanus-Impfstoffe werden schon jetzt regelmäßig an Personen aller Altersgruppen verabfolgt. Es bietet sich förmlich an, dass es mit Hilfe eines Kombinationsimpfstoffs dTaP – ebenfalls regelmäßig verimpft – gelingen dürfte, die Pertussis-Morbidität auch im Erwachsenenalter zu reduzieren. Leider gibt es keinen monovalenten Pertussisimpfstoff mehr, so dass es zu einer Tetanus-Überimpfung kommen könnte, setzt man bei bestehender Tetanusimmunität den polyvalenten Impfstoff ein.

Literatur

1. Pertussis – zur Situation in Deutschland. Epidemiol Bull 2000; 17 (28. April 2000).

2. Hülße C: Erschreckender Anstieg der Pertussiserkrankungen. Beilage Kinder- und Jugendmedizin 2003; 3: 3.

3. Heininger U: Impfratgeber: Impfempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. 3. Aufl.; Bremen: UNI-MED Verlag, 2004.

4. Schneeweiß B, Schmitt H-J, Wirsing von König CH, Stück B: Neues über Pertussis und Pertussis-Impfstoffe. Dtsch Arztebl 1996; 93: A-3270 – 3276.

5. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ et al.: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005; 353: 1555 – 1563.

6. Riffelmann M, Knuf M, Zepp F et al.: Pertussis-Schutz bei ungeimpften Jugendlichen: Eine oder drei Impfungen? 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

(DGPI), Düsseldorf, 26.–28. Mai 2005.

7. Halperin SA: Pertussis—a disease and vaccine for all ages. N Engl J Med 2005; 353: 1615 – 1617.

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

FAZIT

Mindestens ein Drittel aller Keuchhustenerkrankungen in Deutschland betrifft Erwachsene. Dies begünstigt eine Erregerzirkulation. Außerdem sind junge Eltern eine potenzielle Infektionsquelle für Neugeborene und Säuglinge. Das erfordert Überlegungen zu einem effektiven Impfschutz. Die wiederholte Durchführung einer Kombinationsimpfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dTaP) verspricht eine Auffrischung der Immunität und eine Morbiditätssenkung von Pertussis in der Bevölkerung.

Impfungen gegen infektiöse Durchfallerkrankungen

Durchfallerkrankungen haben weltweit eine große Bedeutung. Sie sind in den Entwicklungsländern die häufigste Todesursache im frühen Kindesalter. Die Weltgesundheitsorganisation und UNICEF schätzen, dass jährlich ca. fünf Millionen Kinder an den Folgen einer Durchfallerkrankung sterben. In den Industrieländern sind Durchfallepisoden bei Säuglingen und Kleinkindern zwar auch relativ häufig, verlaufen aber in aller Regel nicht lebensbedrohlich. Sie zählen allerdings zum Hauptteil der nosokomialen Erkrankungen stationär behandelter oder pflegebedürftiger Kinder. Bei Berufstätigen führt Durchfall nicht selten zu einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit. Auf Auslandsreisen in tropische oder subtropische Länder gehören Durchfallepisoden zum Alltag. Im Seniorenalter beeinträchtigen Durchfallerkrankungen die Lebensqualität erheblich und können – ähnlich wie bei Immunschwachen – schwer, manchmal sogar tödlich verlaufen.

Seit Einführung einer Meldepflicht für alle gesundheitlich und epidemiologisch bedeutsamen Erreger einer Durchfallerkrankung nach dem Infektionsschutzgesetz 2001 gibt es erstmals in der Bundesrepublik Deutschland relativ verlässliche Daten zu ihrer Spezies und Häufigkeit. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass nur ein Bruchteil gemeldet wird. Die Dunkelziffer ist aus Gründen der Diagnostik bei viralen Darminfektionen am größten, spielt aber auch bei bakteriellen Darminfektionen eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Welche Impfstoffe stehen gegen Erreger von Durchfallerkrankungen zur Verfügung?

Die häufigsten darmpathogenen Viren sind Noroviren und Rotaviren. Seit Jahren laufen intensive internationale Bemühungen um einen wirksamen und unschädlichen oralen Impfstoff gegen Rotaviren zu entwickeln. Will man einen Impfschutz gegen darmpathogene Bak-

terien erzeugen, ist neben den traditionellen Typhus-Impfstoffen auf die neue Entwicklung eines oralen Cholera-Impfstoffs zu verweisen.

Rotavirus-Impfstoff

Die Impfung gegen Rotaviren blickt auf eine mehrjährige Periode kritischer Impfverläufe zurück. Von 1998 bis 1999 wurden in den USA mehr als 600.000 Kinder mindestens einmal mit dem ersten zugelassenen oralen Lebend-Rotavirus-Impfstoff geimpft. Der Impfstoff war in umfangreichen Studien in den USA, Finnland und Venezuela als sehr wirksam geprüft worden. Erst in der Nachzulassungszeit stellte sich heraus, dass bei Erstimpfungen vermehrt blutige Durchfälle und Invaginationen auftraten (1). Der Impfstoff RotaShield® – eine tetravalente rekombinante Vakzine – wurde daraufhin vom Markt genommen.

Inzwischen wurden zwei neue Rotavirus-Schluckimpfstoffe (RotaTeq™ und

Rotarix™) in umfangreichen internationalen Studien (USA, Europa, Mittelamerika, Asien) hinsichtlich Schutzwirkung und Sicherheit erfolgreich geprüft. Das Invasionsrisiko war bei diesen Studien im Vergleich zur Placebogabe nicht erhöht. Rotarix® ist in Mexiko bereits zugelassen. Die Impfstoffe sind bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht. Mit einer Zulassung ist 2006 zu rechnen. Ihre zwei- bzw. dreimalige orale Anwendung bei Neugeborenen soll diese in ca. 98% vor einer schwer verlaufenden Rotavirus-Durchfallerkrankung und in ca. 75% vor jeglicher Rotavirus-Enteritis schützen (2).

Dies wäre für Kinder in allen Entwicklungsländern eine lebensrettende Großtat. In unseren Breiten könnte eine Schluckimpfung aller Neugeborenen gegen Rotavirus-Infektionen dazu beitragen, einerseits zahlreiche Durchfallerkrankungen im Winterhalbjahr zu verhüten und andererseits die Zahl nosokomialer Durchfallerkrankungen im frühen Kindesalter drastisch zu senken (3).

Typhus-Impfstoffe

Die Impfung gegen Typhus gehört zu den häufigsten Reiseimpfungen. Typhus findet man endemisch in allen tropischen und subtropischen Ländern mit einem niedrigen Hygienestandard. Die Übertragung des Erregers – *Salmonella typhi* – erfolgt durch kontaminiertes Trinkwasser, erregerrhaltige Lebensmittel oder von Mensch-zu-Mensch auf dem Weg einer fäkal-oralen Schmierinfektion. Für die Impfung stehen eine Lebend- und eine Totvakzine zur Verfügung.

Der Lebendimpfstoff – ein apathogener, vermehrungsfähiger Stamm Ty 21a – wird mit einer magensaftresistenten Kapsel eine Stunde vor einer Mahlzeit unzerkaut eingenommen. Nach drei Kapseln im Abstand von je 48 Stunden, z.B. Montag – Mittwoch – Freitag, entwickelt sich ein nahezu 90%-iger Impfschutz, der etwa zwei Jahre anhält. Der Impfstoff ist ab dem Alter von einem Jahr zugelassen. Angeborene oder erworbene Immunschwäche gilt – wie bei jedem Lebendimpfstoff – als Kontraindikation.

Als Alternative kann ein Totimpfstoff eingesetzt werden (4).

Der Totimpfstoff enthält als protektives Antigen gereinigtes Vi-Kapselpolysaccharid. Nach einer Impfinjektion (0,5 ml i.m.) bilden 90% der Impflinge, die älter als zwei Jahre sind, nach ein bis zwei Wochen Antikörper. Die Schutzrate beträgt nur etwa 70%. Der Impfschutz hält ca. drei Jahre an.

Reiseimpfungen sind bekanntlich keine Kassenleistungen, sondern sind vom Impfling oder dessen Erziehungsberechtigten zu bezahlen.

Cholera-Impfstoff

Cholera ist in den Tropen weit verbreitet und stellt die schwerste Form der Reisediarrhoe dar. Im Jahr 2003 wurden der Weltgesundheitsorganisation mehr als 100.000 Cholerafälle gemeldet, wobei man davon ausgeht, dass dies nur höchstens 10% der tatsächlichen Anzahl entspricht (5). Die WHO geht dementsprechend weltweit von jährlich mehr als zwei Millionen Cholera-Fällen mit ca. 200.000 tödlichen Verläufen aus.

Reisedurchfall ist die häufigste Erkrankung bei Fernreisen. Bis zu 50% aller Reisenden in subtropische und tropische Regionen sind davon betroffen. Der häufigste Erreger einer Reisediarrhoe – Enterotoxin-bildende *Escherichia coli* (ETEC) – verursacht bis zu 50% dieser Durchfallerkrankungen. *E. coli*-Bakterien sind Teil der physiologischen Darmflora eines Menschen. Toxinbildende Stämme ETEC kommen überwiegend in den Subtropen und Tropen vor. Sie produzieren zwei verschiedene Enterotoxine.

Das hitzelabile Toxin von ETEC hat eine mit dem Cholera-toxin fast identische Struktur, so dass eine Impfung eine protektive Kreuzimmunität zur Folge hat. Nach einer Schluckimpfung mit dem Cholera-Impfstoff (Dukoral®) – einer Kombination teils hitze-, teils formalin-inaktivierter Cholera-vibrionen mit der rekombinanten Cholera-toxin B-Untereinheit (CTB) – werden sekretorische IgA-Antikörper gegen das Lipopolysaccharid O 1 der Cholera-vibrionen und gegen die

B-Untereinheit des Cholera-toxins gebildet. Diese Antikörper verhindern spezifisch einerseits die bakterielle Kolonisation des Darmepithels und andererseits die Toxinwirkung. Diese Vakzine erzeugt die erwähnte Kreuzimmunität und schützt den Impfling nicht nur vor *Vibrio cholerae* (mit einer 80%igen Effektivität), sondern auch vor ETEC (mit 70% Effektivität). Die Dauer dieses Impfschutzes wird mit drei Jahren angegeben.

Weinke (5) berichtet in seiner Publikation über eine Konsensuskonferenz deutschsprachiger Reisemediziner im April 2005 (unterstützt von Firma Chiron-Behring), auf der Indikationen für eine solche Impfung aus der Sicht der Cholera-gefährdung und aus der Sicht der ETEC-Gefährdung vereinbart wurden. Sie werden im Folgenden referiert:

Zielgruppen für eine Cholera-Impfung unter dem Gesichtspunkt einer Cholera-Gefährdung:

- Helfer in Katastrophengebieten oder Flüchtlingslagern bei bekannter oder erwarteter Cholera-Bedrohung,
- Gesundheitsberufe und Entwicklungshelfer in Endemiegebieten,
- Personen, die in Endemiegebiete reisen und sich unter schlechten hygienischen Bedingungen dort aufhalten,
- zur Erfüllung von Einreisebestimmungen, z. B. für Seeleute.

Zielgruppen für eine Cholera-Impfung unter dem Gesichtspunkt einer ETEC-Gefährdung mit folgendem Risikoprofil:

- erhöhtes Infektionsrisiko durch fehlende Magensäurebarriere (Zustand nach Magenoperation, langfristige medikamentöse Säureblockade),
- Reisende mit Immunsuppression,
- Reisende mit rezidivierenden Durchfall-episodes,
- Reisende mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa),
- Reisende mit chronischen Erkrankungen, die einen labilen Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beinhalten (Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus),

- Kleinkinder, bei denen eine schwere Durchfallerkrankung lebensbedrohlich verlaufen kann.

Literatur

1. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception--United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 786 – 789.
2. Forster J: Aktuelle Rotavirusimpfstoffe: Kriterien zur Beurteilung des Nutzens. Monatsschr Kinderheilkd 2005; 153: 831 – 837.
3. Schuster V, Bürk G, Hügler B: Neue Hoffnung auf Impfstoffe gegen Rotaviren. Kinder- und Jugendmedizin 2005; 5: 227 – 230.

4. Heininger U: Impfratgeber: Impfempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. 3. Aufl.; Bremen: UNI-MED Verlag, 2004.

5. Weinke T: Cholera-Impfung: Ist sie sinnvoll und für wen? Symposium Medical 2005; 6: 4 – 5.

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

FAZIT

Durchfallerkrankungen sind die häufigste Todesursache für Kinder in Entwicklungsländern. In Industrieländern gehören sie trotz guter hygienischer Lebensbedingungen zu den häufigsten Krankheiten, besonders für Risikogruppen (nicht gestillte Säuglinge, Senioren, Immunschwache, Tropenreisende). Neu entwickelte, verträgliche orale Impfstoffe

wecken jetzt Hoffnung auf eine erfolgreiche, weltweite Morbiditätssenkung. Ein Rotavirus-Lebend-Impfstoff ist in Mexiko bereits auf dem Markt und wird in Europa voraussichtlich 2006 zugelassen. Ein Cholera-Tot-Impfstoff entfaltet mit einer Effektivität von 70 % gleichzeitig eine Schutzwirkung gegen den häufigsten Erreger der Reisediarrhoe.

Kurzwirkende Insulinanaloge – Systematische Übersicht und Metaanalyse

Vor kurzem haben wir auf eine Übersicht und kritische Analyse der Therapie mit kurz und lang wirkenden Insulinanaloga aus dem New England Journal aufmerksam gemacht (AVP 32, Nr. 3, 82 – 83, 2005). Jetzt ist in den USA eine Übersicht und Metaanalyse zu den kurz wirkenden Insulinanaloga erschienen (1).

Es wurden 1.143 Publikationen, die bis Ende 2003 zu diesem Thema erschienen waren, geprüft. Zweiundvierzig Veröffentlichungen erwiesen sich als geeignet, um die Fragen der metabolischen Kontrolle an Hand des HbA1c-Wertes und der Häufigkeit von Hypoglykämien aller Art, Aussagen zur Lebensqualität, zu unerwünschten Ereignissen und Diabetes-spezifischen chronischen Komplikationen zu beantworten. Die Studien durften offen oder geblindet sein, mussten aber randomisiert und kontrolliert im Parallelgruppen- oder cross-over-Design angelegt und über mindestens vier Wochen Dauer durchgeführt worden sein. Der Vergleich musste sich auf Insulinlispro bzw. Insulinaspart versus normales Humaninsulin beziehen. Die sub-

kutane Applikation (Spritze, Pen oder Insulinpumpe) und das Therapieregime (konventionell oder intensiviertes Basis-Bolus-Konzept) waren beliebig, solange die Dosis des Basalinsulins in der Experimental- und Kontrollgruppe gleich war. Fünfunddreißig Publikationen bezogen sich auf Insulinlispro, sieben Publikationen auf Insulinaspart.

Der mittlere HbA1c Wert lag bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) Typ 1 bei der Behandlung mit Analoga statistisch signifikant aber klinisch kaum bedeutsam um 0,12 % niedriger als bei der Behandlung mit Humaninsulin. Dieser Effekt war möglicherweise bei Insulinaspart deutlicher als bei Insulinlispro. In den Studien an Patienten mit DM Typ 2 bestand kein signifikanter Unterschied. Auch bei den wenigen Studien an präpubertären Kindern und an Jugendlichen sowie an schwangeren Frauen mit DM Typ 1 und mit Gestations-DM bestanden keine signifikanten Unterschiede der HbA1c-Werte.

Die Häufigkeit von Hypoglykämien, die

bezüglich der Blutglukose-Werte (< 36 mg/dl bis < 70mg/dl) und der Symptome (harmlose Vorzeichen bis hypoglykämisches Koma) sehr heterogen und allgemein definiert waren, unterschieden sich bei Patienten mit beiden DM Typ 1 und 2 nicht von der Häufigkeit bei der Therapie mit normalem Humaninsulin. Unter der Therapie mit den Analoga war in einer großen Studie an Jugendlichen die Hypoglykämierate signifikant niedriger, in einer Studie an Schwangeren war die Rate signifikant höher, bei Gestations-DM war sie nicht unterschiedlich.

Die Lebensqualität konnte nach dem Urteil der Autoren kaum vergleichend beurteilt werden. Drei Studien, in denen keine Unterschiede beobachtet wurden, standen drei Studien mit einigen Vorteilen für die Analoga gegenüber. In letzteren wurden übereinstimmend Anwendungsvorteile (convenience of treatment, flexibility of treatment), der Wunsch nach Fortführung der Therapie mit Analoga sowie ein positiver Score des „Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire“ angeführt.

Unerwünschte Ereignisse waren gleich häufig. Die Studien erlaubten keine Aussagen zu den chronischen Komplikationen.

Bei einem Vergleich dieser Metaanalyse mit der oben zitierten Übersicht besteht demnach weitgehende Übereinstimmungen bezüglich der Wirkung auf die HbA1c-Werte. Die Bewertung der Hypoglykämiehäufigkeit ist unterschiedlich. Das beruht möglicherweise darauf, dass einmal nur Aussagen zu schweren Hypoglykämien, im anderen Fall zu Hypoglykämien aller Schweregrade einschließlich der Verdachtsfälle gemacht wurden. In beiden referierten Publikationen wurde Insulinglusilin nicht behandelt, in der Metaanalyse wurden lang wirkende Analoga nicht untersucht.

Bewertung: Die Autoren der Metaanalyse verweisen zu Recht darauf, dass der günstige Effekt der Analoga auf das HbA1c bei DM Typ 1 nur geringfügig und von fraglicher klinischer Relevanz ist. Bei Diabetes Typ 2 fehlt er völlig. Sie sprechen die Mitogenität und mögliche Kanzerogenität der Analoga in Bezug auf die Sicherheit einer Langzeittherapie an und stellen fest, dass sie diesbezüglich keine Daten gefunden haben, die einen Verdacht nahe legen. Weitere Studien zu dieser Frage werden nicht gefordert, obwohl die Datenlage zum Insulinaspart noch recht „dünn“ ist. Allerdings geben die präklinischen Studien auch keinen Anlass zur Besorgnis. Dagegen fordern die Autoren zu Recht Studien zur Therapiesicherheit während der Schwangerschaft.

Die Ergebnisse zum Hypoglykämierisiko sehen die Autoren der Metaanalyse als klinisch nicht relevant an. Dem kann man bezüglich der harmlosen Warnsymptome einer Hypoglykämie zustimmen, obwohl die betroffenen Patienten das möglicherweise anders sehen. Leider wurde aber keine Subgruppenanalyse der schweren Hypoglykämien (definiert als „Fremdhilfe erforderlich“) durchgeführt, auf die es ankommt, weil sie gefährlich sein können und Angstgefühle auslösen.

Die Autoren vermuten, dass die Vorteile der Analoga hinsichtlich der Lebensqualität auf die Forderung zurückzuführen seien, dass bei normalem Humaninsulin ein Spritz-Ess-Abstand von 30 Minuten gefordert wird. Diabetiker würden sich an diese Vorschrift aber sowieso nicht halten, so dass dieser Vorteil zu vernach-

lässigen sei. Das ist eine Spekulation, die für die verwendeten Studien nicht durch Daten gestützt wird. Sie steht in Gegensatz zu anderen Studien, in denen gerade dieser Anwendungsvorteil hervorgehoben wird.

Die Therapiekosten wurden in der Übersicht nicht diskutiert. In Deutschland kosten die schnell wirkenden Analoga etwa 30 % mehr als Humaninsulin.

Literatur

1. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A et al.: Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 1337 – 1344.

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

FAZIT

Die Therapie mit kurz wirkenden Insulinanaloga bringt bei DM Typ 1 nur marginale Vorteile für die Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Werte). Bei DM Typ 2 existiert dieser Vorteil nach den vorliegenden Studien nicht. Die klinische Bedeutung eines möglicherweise existierenden Unterschieds im Hypoglykämierisiko ist aus methodischen Gründen in der Metaanalyse nicht beurteilbar. Die Anwendungsvorteile und damit potentielle Auswirkungen auf die Lebensqualität dürften für die Akzeptanz einer Therapie bedeutsam sein. Sie werden sowohl von Seiten der betroffenen Patien-

ten als auch der Autoren dieser Metaanalyse subjektiv beurteilt und sind nicht generalisierbar. Kurzwirksame Insulinanaloga sind keine Mittel der ersten Wahl. Angesichts der höheren Kosten und der unzureichend belegten geringen Vorteile sollte die Indikation auf den Einzelfall bezogen gestellt werden. Wie früher schon festgestellt, wird die Insulintherapie auch durch die Verwendung von Insulinanaloga keineswegs perfekt. Sie bleibt eine Kunst, und die Suche nach besseren Therapiemethoden bleibt auf der Tagesordnung.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Im Jahr 2005 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung

In jedem Jahr bewertet der Kölner Pharmakologe Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke anhand publizierter Unterlagen und den Angaben der Hersteller die jeweils neu auf den Markt gebrachten Wirkstoffe. Er

berichtet über seine Analyse regelmäßig auf den Therapiesymposien der AkdÄ, im aktuellen Arzneiverordnungs-Report von Schwabe/Paffrath sowie in der Reihe „Neue Arzneimittel“, Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart. Der Abdruck hier erfolgt mit seiner freundlichen Genehmigung.

Tabelle 1: Im Jahr 2005 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung

Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Bewertung
Alitretinoin	Panretin	Hautläsionen bei Kaposi Sarkom	A
Anagrelid	Xagrid	Essentielle Thrombozythämie	A
Argatroban	Argatra	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)	A
Atomoxetin	Strattera	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	A/D
Bevacizumab	Avastin	Metastasiertes kolorektales Karzinom	A
Ciclesonid	Alvesco	Asthma bronchiale	B
Darifenacin	Emselex	Dranginkontinenz	C
Erlotinib	Tarceva	Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	A
Gadoxetsäure	Primovist	MRT-Diagnostikum (Leber)	C
Lanreotid	Somatuline	Akromegalie	C
Loteprednol	Lotemax	Postoperative Entzündungen am Auge	C
Natriumoxybat	Xyrem	Kataplexie bei Erwachsenen mit Narkolepsie	A
Nitisinon	Orfadin	Tyrosinämie Typ 1	A
Omalizumab	Xolair	Schweres persistierendes allergisches Asthma	A
Palifermin	Kepivance	Orale Mukositis aufgrund myeloablativer Therapien	A
Palonosetron	Aloxi	Chemotherapie-induziertes Erbrechen	B
Paricalcitol	Zemlar	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	C
Posaconazol	Noxafil	Invasive Mykosen bei Erwachsenen	B
Rasagilin	Azilect	Morbus Parkinson	C
Tipranavir	Aptivus	HIV-Infektion	A
Zonisamid	Zonegran	Partielle Anfälle mit/ohne sekundärer Generalisierung	C

- A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
 B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
 C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
 D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke, Köln
 uwe.fricke@uk-koeln.de

Paricalcitol (Zemlar®) zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die kardiovaskuläre Mortalität von Dialysepatienten ist gegenüber der Normalbevölkerung um ein Vielfaches erhöht. Es scheint einen Zusammenhang zwischen Sterblichkeit und erhöhtem Kalzium- sowie Phosphat Spiegel und damit vergrößertem Kalzium-Phosphatprodukt zu geben. Die Standardtherapie des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) besteht in der Gabe von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Abkömmlingen wie Calcitriol (Rocaltrol®) oder Alfacalcidol (EinsAlpha®). Diese Therapie ist in der Lage, die Produktion von Parathormon zu unterdrücken, kann jedoch zu Hyperkalzämien führen. Deshalb sucht man nach Vitamin D-Analoga, die den Parathormon-

spiegel wirkungsvoll senken ohne den Serum-Kalziumspiegel zu steigern.

Eines dieser neuen Medikamente ist Paricalcitol (Zemlar®). In einer Studie (1) war die Korrektur des Parathormons mit weniger langen Episoden von Hyperkalzämien deutlich schneller als unter Calcitriol erreicht. Der primäre Endpunkt dieser Studie jedoch, das Auftreten einer einzigen hyperkalzämischen Episode ($> 11 \text{ mg/dl}$) oder ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt ($> 75 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) war nicht signifikant unterschiedlich.

In einer retrospektiven unkontrollierten Analyse fanden Teng et al (2) eine niedri-

gere Mortalität über 36 Monate in der Paricalcitolgruppe gegenüber der Calcitriolgruppe (18,0 gegen 22,3%). Druke (3) weist in einem Editorial auf die begrenzte Aussagekraft dieser Studie hin: Bei den mit Paricalcitol-Behandelten war die Dauer der Dialyse vor Studienbeginn 90 Tage länger, die Rate an farbigen Patienten größer (39% gegen 36%). Die Daten vor Studienbeginn (z.B. Dauer und Stärke des bisherigen HPT) waren nicht bekannt.

In einer weiteren Untersuchung (4) wurde eine verminderte Hospitalisierungsrate (2,4 gegenüber 2,6 Aufnahmen pro Jahr bei 11.443 Patienten) in der Paricalcitolgruppe gefunden. Auch

dies waren jedoch retrospektive Daten. Somit sind randomisierte, prospektive Untersuchungen nötig, um einen Vorteil von Paricalcitol gegenüber Calcitriol belegen zu können. Dies wird man bei Tagestherapiekosten zwischen 10,90 Euro und 21 Euro (5 – 10µg Paricalcitol pro Dialyse angenommen) gegenüber 0,4 Euro bis 1 Euro für Alfacalcidol oder Calcitriol auch fordern müssen.

Der neue Phosphatbinder Sevelamer erhöht den Kalziumspiegel nicht, das Kalziummimetikum Cinacalcet erniedrigt ihn sogar. Sollten diese Substanzen sich durchsetzen, würde die Rate hyperkalzämischer Episoden deutlich sinken. Eine Indikation für Paricalcitol wird dann nach der bisherigen Datenlage nur schwer zu finden sein.

Literatur

1. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al.: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483 – 1490.
2. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446 – 456.
3. Druke TB, McCarron DA: Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2003; 349: 496 – 499.
4. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M et al.: Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes

compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1174 – 1181.

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

FAZIT

Nach der bisherigen Datenlage kann die teure Therapie mit Paricalcitol nicht empfohlen werden. Auch bei besserer Datenlage bleibt die Frage, ob nicht prinzipiell andere Wirkstoffe (calciumfreie Phosphatbinder, Kalziummimetika) vorzuziehen sind.

Orthokin® zur Therapie der Arthrose – eine kritische Betrachtung eines Eigenblutpräparates

Die Arthrose ist die häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates, wobei vornehmlich mechanisch stark belastete Gelenke wie Knie-, Hüft- und Großzehengrundgelenk, seltener die Ellenbogen-, Schulter- und Handgelenke gefährdet sind. Epidemiologische Studien berichten allein für das Jahr 2002 von 13,2 (USA), 14,5 (Europa) und 6,6 (Japan) Millionen Patienten mit ausgeprägter und diagnostizierter Arthrose. Schätzungen zufolge wird aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in diesen geographischen Regionen die Anzahl an Arthrose-Patienten von 34,3 Millionen im Jahr 2002 auf 36,5 bzw. 38,6 Millionen im Jahr 2007 bzw. 2012 zunehmen (1). Die Kosten dieser Erkrankung sind in vielen industrialisierten Ländern während der letzten Jahrzehnte auf 1– 2,5% des Bruttoinlandsproduktes gestiegen (2). Der verständliche Wunsch nach Erhalt der vollen körperlichen Leistungsfähigkeit und Mobilität im Alter bedeutet für die Arzneimitteltherapie der Arthrose die Erfüllung hoher Anforderungen: So

sollen die Pharmaka möglichst kausal wirken und zusätzlich den Schmerz und die Entzündung mit deutlich weniger Nebenwirkungen hemmen, als dies derzeit beispielsweise mit den nicht-steroidalen Antiphlogistika möglich ist (1).

Es ist daher verständlich, dass das von dem Düsseldorfer Biotech-Unternehmen Orthogen AG hergestellte und gemäß Herstellerangaben nebenwirkungsarme Orthokin® seit der 1998 in Deutschland erfolgten Markteinführung steigende Umsätze aufweist. Nach heutigen Angaben der Firma wird Orthokin® von mehr als 500 Orthopäden und mittlerweile auch Neurochirurgen eingesetzt. Allein in Deutschland sollen mehr als 20.000 Patienten mit Orthokin® behandelt worden sein. Nach Herstellerangaben sei mit Orthokin® die „erste kausale Arthrosetherapie“ möglich. Auch die Laienpresse zeigte sich beeindruckt. So berichtete der „Stern“ im Heft 2 des Jahres 1999 unter der Überschrift „Heilender Schuss ins Knie“, dass Orthokin®

den „Knorpel in kranken Gelenken wieder fit“ mache. Selbst aus Teilen der Ärzteschaft kommt eine positive Bewertung. So teilte die Gesellschaft für prophylaktische Orthopädie im Jahr 2000 mit, dass ein „Durchbruch in der Arthrosebehandlung gelungen“ sei. Die Kosten liegen bei 960 Euro allein für das Proteingemisch, die Kosten der ärztlichen Behandlung kommen noch hinzu. Keine gesetzliche Kasse übernimmt bisher diese Kosten, auch die privaten Krankenkassen verweigern sich häufig.

Bei Orthokin® handelt es sich um ein aus Eigenblut hergestelltes Rezepturarmittel, für das keine Zulassung erforderlich ist. Hierzu wird dem Patienten mit einer Spezialspritze aus der Armvene Blut entnommen. Die in der Spritze enthaltenen, mit einer Säure vorbehandelten Glaskügelchen sollen die Monozyten stimulieren, während der Inkubation vermehrt den Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1Ra) zu bilden (3; 4). Nach Zentrifugation wird der nun von den Zellen und Glaskügelchen befreite

Überstand portioniert, eingefroren und dem behandelnden Arzt zugesandt, der diesen dann in wöchentlichem Abstand 6–8 mal intraartikulär (!) injiziert. Nach Angaben der Firma soll diese Behandlung sowohl kausal als auch analgetisch und antiphlogistisch wirken, wobei die Rate an Nebenwirkungen gering sein soll. Nach Herstellerangaben soll Orthokin® ausschließlich bei leichten und mittelschweren Erkrankungsformen der Arthrose (Stadium I-III) eingesetzt werden, wobei im Endstadium (Stadium IV) aufgrund massiver Knorpelverluste die Therapie sinnlos sei.

Zytokine wie das Interleukin-1 (IL-1) spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Arthrose, dennoch steht die Forschung über Zytokine sowie den Einsatz von Antizytokintherapeutika bei der Arthrose – im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis – noch am Beginn (5). So werden bei der Arthrose derzeit eine Reihe von pharmakotherapeutischen Strategien entwickelt und getestet mit dem Ziel, die Synthese und/oder Aktivität von proinflammatorisch und katabol wirkenden Zytokinen wie z.B. IL-1 zu inhibieren; eine Reihe von *in vitro*- und/oder *in vivo*-Befunde liegen schon vor, die zumindest theoretisch, erfolgversprechend zu sein scheinen (5). Bei der Arthrose stehen IL-1 und der endogene IL-1Ra-Rezeptor im Ungleichgewicht, wobei die IL-1-vermittelte Wirkung überwiegt. Durch Applikation von IL-1Ra könnten somit die destruktiven Effekte des proinflammatorisch wirkenden IL-1 unmittelbar inhibiert werden. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass IL-1Ra zwar mit gleicher Affinität wie IL-1 an seine Rezeptoren bindet, eine 50%ige Hemmung der durch IL-1 induzierten Effekte jedoch einen mindestens 100-fachen Überschuss von IL-1Ra gegenüber IL-1 erfordert. Erst dieser hohe Überschuss führt zur Verdrängung des IL-1 aus seinem Rezeptormolekül. Da jedoch bereits durch 1–2% IL-1-besetzter Rezeptoren eine biologische Antwort induziert wird, muss der IL-1Ra je nach Literaturangabe in 100–2.000-fach höherer Konzentration vorhanden sein, um durch Bindung „aller“ Rezeptoren die Zellstimulation *in vivo* zu unterbinden (5). Nach Herstellerangaben wird durch

die intraartikuläre Injektion ein Konzentrationsverhältnis IL-1Ra zu IL-1 von 460 : 1 erreicht. Jedoch handelt es sich hierbei aufgrund der wahrscheinlich kurzen Halbwertszeit von IL-1Ra im Gelenk um maximal erreichbare Verhältnisse. Pharmakokinetische Daten zu IL-1Ra werden vom Hersteller nicht angegeben, noch liegen solche in der allgemein zugänglichen Literatur vor. Ferner gibt es keine Angaben, inwieweit das Orthokin®-Verfahren geeignet ist, die von Patient zu Patient unterschiedliche Syntheseleistung der Monozyten so zu standardisieren, dass bei jeder Injektion ausreichende Mengen an IL-1Ra appliziert werden.

In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur liegen keine Veröffentlichungen über randomisierte und kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken von Orthokin® vor. Als ein aus Eigenblut hergestelltes Rezepturarzneimittel unterliegt Orthokin® nicht den Zulassungsbestimmungen für Fertigarzneimittel, so dass kein Nachweis der Wirksamkeit vorgelegt werden muss. Nach Pressemitteilungen der Universität Düsseldorf und des Herstellers wurde im Jahr 2005 eine sechsmonatige klinische Studie beendet, die eine symptomlindernde und komplikationsarme Therapie mit Orthokin® belegen soll. Ebenso existiert nur eine Pressemitteilung der Universität Bochum aus dem Jahr 2004 über einen schmerzlindernden und gut verträglichen Einsatz von Orthokin® bei bandscheibenbedingtem Rückenschmerz. Ohne Publikation aller Daten in einer seriösen Zeitschrift lassen sich diese Angaben nicht beurteilen. Auch liegen keine klinischen Studien zur postulierten kausalen, struktur-modifizierenden Wirkung vor, die aufgrund des Wirkungsmechanismus besonders interessant und vor allem bedeutsam wäre. Langzeitstudien, die wissenschaftlich kontrolliert das Nebenwirkungsprofil von Orthokin® erfassen, existieren auch nicht. Bei Anakinra (Kineret®), einem zugelassenen, gentechnisch hergestellten definierten IL-1Ra-Fertigpräparat zur subcutanen Anwendung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, traten bei klinischen Prüfungen schwere Infektionen (besonders Pneumonien, Phlegmone und Ge-

lenkinfektionen) bei 1,8% der Patienten gegenüber 0,7% in den Placebogruppen auf.

Literatur

1. Steinmeyer J, Konttinen YT: Oral treatment options for degenerative joint disease - presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; im Druck.
2. Elders MJ: The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol Suppl* 2000; 60: 6–8.
3. Meijer H, Reinecke J, Becker C et al.: The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003; 52: 404–407.
4. Deutsches Patent- und Markenamt: Offenlegungsschrift DE 19903876 A1. Bundesdruckerei 06.00 002 032/313/1, 2000.
5. Steinmeyer J: Cytokines in osteoarthritis-current status on the pharmacological intervention. *Front Biosci* 2004; 9: 575–580.

*Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
juergen.steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

FAZIT

Bei Orthokin® handelt es sich um eine aus Eigenblut hergestellte Individualarznei mit einem erhöhten Gehalt an Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, die zur Behandlung der Arthrose und des bandscheibenbedingtem Rückenschmerzes eingesetzt wird. Die Behandlung der Arthrose mit einem lokal applizierten IL-1Ra ist zumindest theoretisch erfolgversprechend. Jedoch fehlen in seriösen Fachzeitschriften publizierte Daten aus klinischen Studien, die Aufschluss über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Orthokin® geben. Somit genügt diese Therapieoption derzeit nicht dem Standard einer evidenz-basierten Medizin. Daher sollte Orthokin® nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

Zonisamid – ein neues, bekanntes Antiepileptikum

Seit kurzem ist in Deutschland das Arzneimittel Zonisamid (Zonegran®) als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Epilepsien mit einfach- und komplex-fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen zugelassen. Die Substanz ist in Japan bereits seit 1989 und in den USA seit 2000 auf dem Markt, daher besteht im Gegensatz zu vielen anderen Antiepileptika zum Zeitpunkt der Zulassung hierzulande bereits langjährige Erfahrung.

Bei Zonisamid handelt es sich um ein 1,2-Benzisoxazol-Sulfonamid-Derivat, dessen antiepileptischer Effekt über mehrere Wirkmechanismen erklärt wird, insbesondere Natrium-Kanalblockade, Typ-T-Calcium-Kanalblockade und eine schwache Carboanhydratasehemmung.

Wie bei vielen anderen Antiepileptika liegt dem therapeutischen Effekt des Zonisamids nicht ein einzelner, gut definierter Wirkmechanismus zugrunde, vielmehr bestehen hinsichtlich bekannter antiepileptischer Wirkprinzipien Ähnlichkeiten und Übereinstimmungen mit anderen bereits im Markt befindlichen Arzneimitteln, jedoch ist die Substanz mit keinem anderen Präparat weder pharmakologisch noch bezüglich der Effektivität identisch. Im Hinblick auf die Komplexität der den verschiedenen epileptischen Syndromen zu Grunde liegenden pathophysiologischen Phänomene muss eingeräumt werden, dass sehr wahrscheinlich einige Wirkprinzipien von Antiepileptika noch nicht identifiziert oder zumindest bezüglich ihrer Wertigkeit nicht ausreichend beurteilt werden können; dies gilt gleichermaßen für die so genannten alten Antiepileptika wie für die Substanzen der neuen Generation. Zonisamid hat sich in einer Reihe von tierexperimentellen Epilepsiemodellen als wirksam erwiesen.

Zonisamid wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Es erreicht maximale Serumkonzentrationen nach 2 – 6 Std., zeigt eine Proteinbindung von

40 – 60 % und besitzt eine Halbwertszeit von 50 – 70 Std., welche aufgrund einer hepatischen Metabolisation über Cytochrom P450/3A4 durch gleichzeitig gegebene enzyminduzierende Antiepileptika und andere Substanzen nahezu halbiert werden kann. Tagesdosierungen von 200 – 600 mg in ein bis zwei Einzeldosen sind üblich. Da keine direkte Korrelation zwischen Effektivität, Störwirkungen und Plasmaspiegel besteht, sind Plasmaspiegelbestimmungen nur von begrenzter Aussage bei der Behandlung.

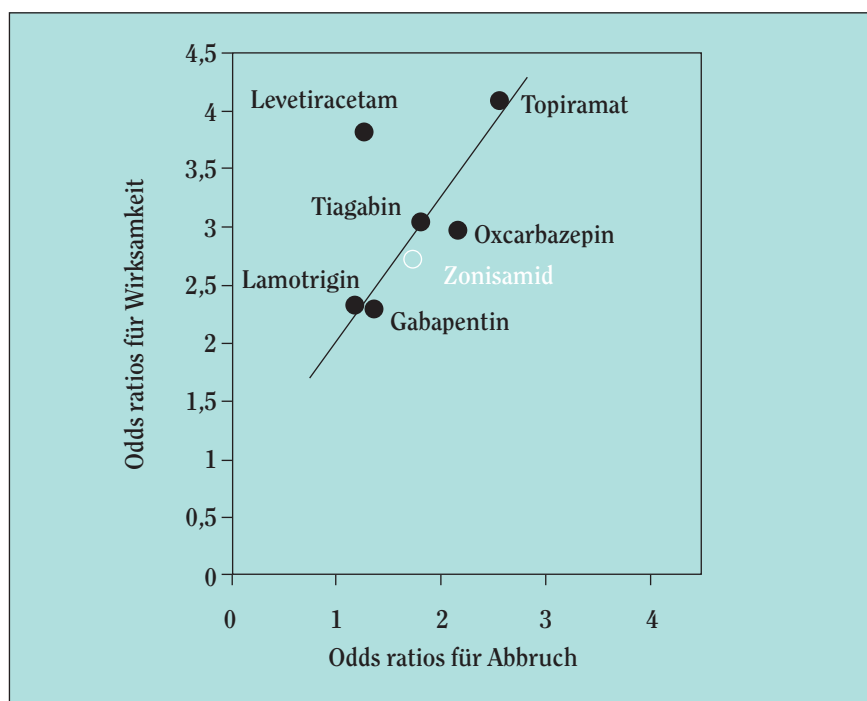
In einer Reihe von plazebokontrollierten Studien ist die Wirksamkeit als Add-On-Therapie bei refraktären fokalen Epilepsien dokumentiert worden, vergleichbar anderen Antiepileptika der neueren Generation. In Studien aus den USA ist durch Einsatz von Zonisamid in Mono- und Kombinationstherapie eine Anfallsreduktion von 25 % – 40 % beschrieben, die Ansprechrate (> 50 % Anfallsreduktion) wird mit 32 % – 65 % angegeben (1; 2). In einer jüngeren europaweit durchgeführten Studie zur Add-On-Therapie von Zonisamid zeigten sich für Tagesdosierungen von 100, 300 bzw. 500 mg Responderraten von 28 %, 43 % bzw. 51 %; basierend auf diesen und an-

deren Studiendaten wird die Number Needed to Treat (NNT) hinsichtlich der Responder mit ca. 6,3 angegeben. Damit befindet sich Zonisamid hinsichtlich der Wirksamkeit im Mittelfeld der Antiepileptika der neuen Generation (s. Abb. 1).

Wenngleich noch nicht in umfangreichen Studien näher untersucht, gibt die Literatur Hinweise darauf, dass Zonisamid von besonderem Wert in der Behandlung von Epilepsiesyndromen ist, welche mit Myoklonien assoziiert sind; kleinere Studien bei schwer therapierbaren speziellen Epilepsiesyndromen, z. B. Unverricht-Lundborg-Syndrom, progressive Myoklonus-Epilepsie oder beim Lennox-Gastaut-Syndrom, zeigen positive Effekte von Zonisamid. Ob das Medikament auch bei primär generalisierter Epilepsie wirksam ist, wird derzeit untersucht. (3)

Auch bezüglich der Verträglichkeit findet sich Zonisamid im Vergleich zu den anderen neuen Antiepileptika im Mittelfeld. In vier großen Zulassungsstudien in den USA und Europa mit insgesamt 850 Patienten traten folgende Nebenwirkungen gegenüber Plazebo häufiger auf: Ataxie 4,50 mal, Appetitlosigkeit bzw.

Abb. 1: Vergleichende Darstellung der Relationen (Odds ratios) von Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Antiepileptika



Gewichtsabnahme 3,00 mal, Agitiertheit 2,37 mal, Müdigkeit 1,96 mal und Schwindel 1,77 mal (3). Ob von Zonisamid ein erhöhtes Risiko zur Nierensteinbildung ausgeht, welches der Carboanhydratasehemmung zugeschrieben wird, lässt sich aus den jüngeren Studien nicht eindeutig ableiten. Die nebenstehende Graphik soll anhand der Odds ratios die Positionierung von Zonisamid im Vergleich zu einigen anderen neueren Substanzen aus gleichem Indikationsgebiet verdeutlichen (4).

Auch die Tagestherapiekosten für Zonisamid bewegen sich in dem Rahmen dessen, was für andere, neuere Antiepileptika veranschlagt werden muss. Naturgemäß mit starker Abhängigkeit von der Höhe der Tagesdosis belaufen sich die Kosten auf 4,10 Euro (200 mg Zonisamid) bis 12,32 Euro (600 mg Zonisamid) pro Tag.

Literatur

1. Faught E: Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: S59–S65.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261 – 1273.
3. Chadwick D, Marson A: Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy: <http://www.cochrane.org>. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1: CD001416.

4. Basierend auf Cochrane Database: <http://www.cochrane.org>. 2006.

PD Dr. med. Frithjof Tergau, Göttingen
f.tergau@med.uni-goettingen.de
Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hprange@gwdg.de

FAZIT

Nach wie vor sind ca. 30% der Epilepsie-Patienten nicht ausreichend behandelbar. Daher ist jede Erweiterung des Therapiespektrums im Prinzip willkommen. Zonisamid, in Japan seit 1989 und in USA seit 2000 verwandt, stellt eine solche Erweiterung des Spektrums dar. Hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit liegt es im Mittelfeld der bei uns bereits verwandten Antiepileptika. Seine Verordnung ist Sache des Spezialisten.

Pioglitazon – geeignet zur Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse bei Typ 2-Diabetikern?

Die Frage stellen, das bedeutet sie zu verneinen. Dies soll nachfolgend begründet werden.

1. Glitazone (Thiazolidindione)

Pioglitazon (*Actos*[®]) und Rosiglitazon (*Avandia*[®]) gehören zu den Glitazonen und erhöhen die Insulinempfindlichkeit in Muskel, Fettgewebe und Leber. Sie werden deshalb auch als »Insulin sensitizer« bezeichnet. Beide Substanzen sind zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl als Monotherapie, als auch zur Kombinationstherapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen.

In neueren Untersuchungen wurde wiederholt auf den antiatherogenen Effekt von Pioglitazon verwiesen, der unabhängig von der antidiabetischen Wirkung auftrat (1; 2). Auf die daraus resultierende prognostische Implikation für Diabetiker wurde ausdrücklich verwiesen (2). Bisher fehlten allerdings langfristige Studien, in

denen der Einfluss auf klinisch relevante Endpunkte untersucht wurde. Therapieoptionen allein aufgrund der Beeinflussung von Surrogatkriterien oder Surrogatendpunkten haben sich in der Vergangenheit häufig als Flops erwiesen.

Diese Lücke wurde nun für Pioglitazon am 8. Oktober 2005 geschlossen. An diesem Tag wurde im *Lancet* die PROactive Study publiziert (3).

2. PROactive – die Studie zum Thema

In PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) – einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie – wurden 5.238 Patienten (35 – 75 Jahre) mit Typ 2-Diabetes eingeschlossen (HBA1c > 6,5%). Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte aus allgemeinmedizinischen Praxen oder Kliniken mit kardiovaskulären oder Diabetes-Abteilungen. Antidiabetische Therapie er-

laubt: entweder nur Diät oder orale Antidiabetika mit oder ohne Insulin.

Einschlusskriterien: vorhergehender Herzinfarkt (47%), Schlaganfall (19%), perkutane Intervention oder koronarer Bypass (31%), akutes koronares Syndrom (14%), koronare Herzkrankheit (48%), periphere arterielle Verschlusskrankheit (19%), zwei oder mehr Kriterien für makrovaskuläre Erkrankungen (48%). Kardiovaskuläre Basismedikation: Beta-Blocker (55%), ACE-Hemmer (63%), Thrombozytenaggregationshemmer (84%), ASS (73%), Sartane (7%), Calcium-Antagonisten (35%), Nitrate (40%), Diuretika (29%), Statine (43%), Fibrate (10%).

Danach ist PROactive eine eindeutige Sekundärpräventionsstudie! Aussagen zur Primärprävention bei Diabetikern lassen sich nicht ableiten.

Ausschlusskriterien: Typ 1-Diabetiker, Insulin-Monotherapie, geplante koro-

nare oder periphere Revaskularisation, Herzinsuffizienz NYHA II, III oder IV, ischämische Ulzera, Gangrän oder Ruheschmerzen im Bein, Haemodialyse, erhöhte GammaGT = Alaninaminotransferase (über das 2,5-fache der oberen Norm).

3. Die ernüchternden Ergebnisse

Die klinisch relevanten Ergebnisse von PROactive werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

tion oder ein Schlaganfall oder ein nicht tödlicher Herzinfarkt oder ein Todesfall. In der Pioglitazon-Gruppe musste etwas häufiger revaskularisiert werden als in der Placebogruppe. Insgesamt ist das Ergebnis ernüchternd mager, was auch aus dem NTN-Wert = 49 (NTN= number treated needlessly) hervorgeht, der besagt, dass 49 von 50 Patienten sinnlos behandelt werden mussten. Die Bedeutungslosigkeit der Pioglitazonwirkung geht auch aus der Hazard ratio von 0,90, dem 95 %-Konfidenzintervall von 0,80–1,02 und einem $p = 0,095$ hervor.

duzierten Herzinsuffizienz berichtet (4).

Kurzgefasst: Im Vergleich zu Placebo ziehen 2,0% der Patienten einen gewissen Nutzen aus der Therapie (zusammengesetzter Endpunkt), aber 3,3% erleiden einen Schaden (Herzinsuffizienz).

Auch andere Nebenwirkungen (z.B. Ödeme ohne Herzinsuffizienz, Hypoglykämiesymptome, Zunahme des Körpergewichts) traten unter Pioglitazon häu-

Tabelle 1: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events, PROactive (mod. nach 3)

5.238 Patienten (62 ± 8 Jahre, 66,5% Männer) mit Typ 2-Diabetes mellitus und makrovaskulären Vorerkrankungen. Randomisation: Pioglitazon (15–45 mg/Tag) versus Placebo. Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt (einschließlich stummer Infarkt), Schlaganfall, akutes koronares Syndrom, Revaskularisation der Koronar- und Beinarterien, Amputation oberhalb des Fußgelenks. Dargestellt werden noch die jeweils ersten Ereignisse, die zum primären Endpunkt beigetragen haben, sowie die Häufigkeit des Auftretens von Herzinsuffizienz. Mittlere Beobachtungsdauer: 34,5 Monate (2,9 Jahre).

Ereignis	Placebo (n = 2.633) %	Pioglitazon (n = 2.605) %	ARR %	NNT n	NTN n	NNH n
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	21,7	19,7	2,0	50	49	–
Tod	4,6	4,2	0,4	250	249	–
Nicht tödlicher Herzinfarkt	3,6	3,3	0,3	333	332	–
Stummer Herzinfarkt	0,9	0,8	0,1	1000	999	–
Schlaganfall	3,6	2,9	0,7	143	142	–
Beinamputation	0,6	0,3	0,3	333	332	–
Akutes Koronarsyndrom	2,4	1,6	0,8	125	124	–
Koronare Revaskularisation	3,8	3,9	–0,1	–	–	1000
Beinrevaskularisation	2,2	2,7	–0,5	–	–	200
Herzinsuffizienz	7,5	10,8	–3,3	–	–	30

ARR: absolute Risikoreduktion (= Ereignisreduktion).

Errechnet: % Placebo minus % Pioglitazon.

Negative Werte bedeuten eine Erhöhung des absoluten Risikos durch Pioglitazon.

NNT: number needed to treat. Errechnet: 100 dividiert durch ARR.

NTN: number treated needlessly. Errechnet: NNT minus 1.

NNH: number needed to harm. Errechnet: 100 dividiert durch negative ARR.

Danach wurde der primäre zusammengesetzte Endpunkt nach knapp drei Jahren in der Placebogruppe von 21,7% und in der Pioglitazon-Gruppe von 19,7% der Patienten erreicht. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (= Ereignisreduktion) von 2,0%. Daraus resultiert ein NNT-Wert von 50. Das bedeutet, dass von 50 mit Pioglitazon behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo nur 1 Patient einen Vorteil genießt: es kann ein zusätzliches Ereignis vermieden werden – entweder ein akutes koronares Syndrom oder eine Amputa-

Alle Einzelergebnisse sind noch viel schlechter als der zusammengesetzte Endpunkt.

Gravierend ist die Zunahme der Herzinsuffizienz unter Pioglitazon (10,8% der Patienten) im Vergleich zu Placebo (7,5% der Patienten). Das entspricht einer absoluten Risikoerhöhung von 3,3% und einem NNH-Wert = 30! Zu erklären wäre diese Beobachtung durch die bei einigen Patienten zu beobachtende Wassereinlagerung (s. u.). Wir hatten über einen solchen Fall einer in-

figer auf als unter Placebo. Aufmerksamkeit verdient der Befund, dass unter Pioglitazon auch häufiger maligne Blasen-tumore auftraten (0,5%) als unter Placebo (0,2%), $p = 0,069$.

4. PROactive – das Statement der Autoren

Völlig unbegreiflich ist die zusammenfassende Interpretation durch die Studienautoren: „Pioglitazone reduces the composite of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, and stroke in

patients with type 2 diabetes who have a high risk of macrovascular events."

Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, beitragen die Werte der absoluten Riskoreduktion (ARR) 0,4%, 0,3% bzw. 0,7%. Das entspricht NNT-Werten von 250, 333 bzw. 143 und NTN-Werten von 249, 332 bzw. 142.

Der von den Studienautoren im Nachhinein konstruierte »main secondary endpoint« wird in der Placebogruppe von 13,6% und in der Pioglitazon-Gruppe von 11,6% der Patienten erreicht. Der ARR-Wert beträgt also auch nur 2%, was einem NNT-Wert = 50 und einem NTN-Wert = 49 entspricht. Durch das Vorgehen, einige ursprüngliche Bestandteile des primären Endpunktes unter den Tisch fallen zu lassen, verbessert sich allerdings die statistische Situation: Hazard ratio = 0,84, 95% Konfidenzintervall: 0,72–0,98, $p = 0,027$. Unseriöser geht es kaum noch. So wurde z.B. auch die Herzinsuffizienz (sowohl gefürchtete Nebenwirkung der Glitazone als auch gefürchtete Komplikation bei Diabetikern) nur als Nebenwirkung angezeigt

und nicht in den primären Endpunkt aufgenommen.

Literatur

1. Satoh N, Ogawa Y, Usui T et al.: Anti-atherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493 – 2499.
2. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C et al.: Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111: 2525 – 2531.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279 – 1289.
4. AkdÄ: „Aus der UAW-Datenbank“: Akutes Lungenödem durch Pioglitazon (Actos®). *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-3218.

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

FAZIT

Pioglitazon verbessert zwar unabhängig vom antidiabetischen Effekt einige Surrogatparameter, z. B. die Intima-Media-Dicke der Karotis, das hoch sensitive C-reaktive Protein usw. Auswirkungen auf klinisch relevante Endpunkte wie die kardio-zerebro-vasculäre Morbidität/Mortalität der Patienten mit Typ 2-Diabetes haben diese Veränderungen jedoch nicht. Zur Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse ist Pioglitazon deshalb nicht geeignet: Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wird im Vergleich zu Placebo um 2% gesenkt (NNT = 50), die Herzinsuffizienzrate jedoch um 3,3% erhöht (NNH = 30). Zur Sicherheitslage bei längerfristiger Anwendung (> 3 Jahre) von Pioglitazon sind zur Zeit keine Aussagen möglich.

Miltefosin (Impavido®) zur Behandlung der viszerale Leishmaniasis

Leishmanien sind Protozoen, die bei der Blutmahlzeit von infizierten Sandmücken übertragen werden. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch oder von Tier (z.B. Hund) zu Mensch kommt nicht vor. Sehr selten sind Übertragungen des Parasiten durch Organtransplantationen, Bluttransfusionen oder prä- und perinatal. Die Erreger kommen in tropischen und subtropischen Regionen aller Kontinente, mit Ausnahme Australiens vor. Man rechnet, dass im Mittelmeerraum 6–40% der Hunde infiziert sind. Je nach Erregerspezies kommen viszerale („Kala Azar“), kutane oder mukokutane Manifestationen vor. Bei Tropenrückkehrern wie auch bei Touristen aus dem Mittelmeerraum wird besonders die viszerale Leishmaniasis, die sich nicht durch deutlich

sichtbare Hauteffloreszenzen sondern durch die Trias Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Fieber äußert, oft zu spät oder überhaupt nicht diagnostiziert. Die jährliche Inzidenz der viszerale Leishmaniasis wird auf annähernd 500.000 geschätzt. Derzeit wird therapeutisch vor allem liposomales Amphotericin B (AmBisome®) eingesetzt (erste Wahl), das fünfwertige Antimonverbindungen wegen des günstigeren Nebenwirkungsspektrums sowie zunehmender Resistenzen gegenüber den Antimonen weitgehend verdrängt hat. Nachteile des liposomalen Amphotericins sind der hohe Preis sowie die Notwendigkeit einer parenteralen Applikation.

Miltefosin wurde nach Studien, finanziert von der Firma Zentaris und der

WHO, im November 2004 unter dem Handelsnamen Impavido® zur Therapie der viszerale Leishmaniasis in Deutschland zugelassen (1; 2). Die Substanz, ein Alkylphosphocholin, wurde zunächst für den Einsatz in der Onkologie entwickelt. Der Wirkmechanismus auf Leishmanien ist unbekannt. Das Medikament wird in einer Einzeldosis von 1,5 – 2,5 mg/kg oral verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Die Kapseln sollten zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (ca. 90%) und das Medikament wird im Wesentlichen über die Leber metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt etwa 200 Stunden. Kontraindikationen sind neben Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff eine Schwangerschaft, schwere Schädigung

gen der Leber- und Nierenfunktion sowie ein Sjögren-Syndrom. Bei Ratten wurden teratogene Effekte beobachtet, Miltefosin war jedoch nicht mutagen in standardisierten *in vitro/in vivo* Tests. Das Nebenwirkungsprofil umfasst gastrointestinale Störungen wie Erbrechen, Diarrhoe sowie Erhöhung der Transaminasen und des Serumkreatinins. Die Leber- und Nierenfunktion sollte wöchentlich überwacht werden. Steigt das Kreatinin über 50% des Ausgangswertes an oder erreichen die Transaminasen den dreifachen oberen Normbereich, so ist die Therapie abzubrechen. Hinweis auf ein Ansprechen der Therapie ist eine Entfieberung des Patienten innerhalb einer Woche sowie eine Verbesserung pathologischer Laborparameter innerhalb von zwei Wochen. Eine erfolgreiche Therapie sollte durch eine Knochenmarkaspiration verifiziert werden, in der sich keine amastigoten Parasiten mehr nachweisen lassen. Die Patienten sollten ein, drei, sechs und zwölf Monate nach Therapieende nachkontrolliert werden. Rückfälle sind besonders innerhalb der ersten 6 Monate zu beobachten. HIV-Patienten neigen häufig zu Rückfällen nach Therapie der Leishmaniasis mit Miltefosin (3).

In der „intent-to-treat“ Analyse einer Phase III Studie erreichte das Medikament einen Response von 94% und ist damit dem liposomalen Amphotericin B (Wirksamkeit bei nicht-immunsupprimierten Patienten von nahezu 100%)

fast ebenbürtig. Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten beobachtet, die resistent gegenüber fünfwertigen Antimonverbindungen waren. Die Wirksamkeit bei kutaner Leishmaniasis ist bisher nicht ausreichend belegt. Einige Erreger der kutanen Leishmaniasis der Neuen Welt (z.B. *Leishmania brasiliensis*) müssen systemisch behandelt werden, um eine spätere mukokutane Verlaufsform zu verhindern – hier sind die Erfahrungen mit Miltefosin bisher nicht ausreichend (4).

Insgesamt ist Miltefosin ein Medikament, das erstmalig die orale Therapie einer viszeralen Leishmaniasis ermöglicht. Nach liposomalem Amphotericin B, zu dem mehr Daten vorliegen, ist Miltefosin zur Zeit als das Medikament der zweiten Wahl anzusehen.

Indikationen für die Anwendung von Miltefosin sind u. a. Unverträglichkeit gegenüber liposomalem Amphotericin B sowie Thrombophlebitiden oder andere Kontraindikationen für eine parenterale Therapie.

Literatur

1. Jha TK, Sundar S, Thakur CP et al.: Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1795 – 1800.
2. Sundar S, Jha TK, Thakur CP et al.: Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1739 – 1746.

3. Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W: Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1520 – 1523.

4. Soto J, Toledo J, Gutierrez P et al.: Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E57 – E61.

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

*Professor Dr. med. Gerd D. Burchard,
Hamburg
gerd.burchard@bni-hamburg.de*

FAZIT

Miltefosin ist das erste oral anzuwendende Medikament zur Therapie der viszeralen Leishmaniasis. Das Präparat ist gut wirksam und das Nebenwirkungsspektrum ist im Vergleich zu den sonst angewandten Medikamenten günstig. Trotzdem ist eine enge Überwachung der Therapie durch Erfahrene unabdingbar. Die Wirksamkeit bei kutaner oder mukokutaner Manifestation ist nur teilweise belegt. Nach liposomalem Amphotericin B, zu dem mehr Daten vorliegen, ist Miltefosin das Medikament der zweiten Wahl zur Therapie der viszeralen Leishmaniasis.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Art und Häufigkeit von Angioödemem unter Enalapril

Das Auftreten von Angioödemem unter ACE-Hemmern ist seit der ersten Verwendung dieser Substanzgruppe im Jahre 1980 bekannt. Die AkdÄ hat wiederholt darüber berichtet (1;2). Angioödemem wurden bisher bei allen bekannten ACE-Hemmern beobachtet.

In einer groß angelegten von Bristol-

Myers Squibb getragenen Studie (3) wurde nunmehr untersucht, wie häufig und schwer diese UAW auftritt. Untersucht wurden 25.302 Patienten, die randomisiert in eine Enalapril-Gruppe und in eine Omapatrilat-Gruppe eingeteilt wurden. Bei letzterer Substanz handelt es sich um einen Vasopeptidase-Hemmer, also auch ein Antihypertensivum,

das als Vanlev® in den USA, nicht aber in Deutschland im Handel ist. In der vorliegenden Arbeit wird ganz das Augenmerk auf die Angioödemem gerichtet, auf die Frage der Wirksamkeit beider Substanzen oder andere UAWs (außer Angioödemem) wird kaum eingegangen. Bei den 12.557 Personen, die Enalapril bekamen, traten 86 Angioödemem auf. Dies ent-

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten von Angio-Ödemen:

Risikofaktor	OR* (95 % KI**)	P-Wert
Afroamerikaner	2,88 (1,72 – 4,82)	< 0,001
Arzneimittlexanthem in der Vorgeschichte	3,78 (1,80 – 7,92)	< 0,001
Alter über 65 Jahre	1,60 (1,02 – 2,53)	0,04
Saisonal auftretende Allergien	1,79 (1,06 – 3,00)	0,03

* Odds Ratio (OR) gibt an, um wie viel mal häufiger ein Ereignis auftritt. Wenn also in einer Vergleichsgruppe einmal ein Angioödem auftrat, dann waren es in der Gruppe der Afroamerikaner 2,88 Ereignisse.

** Konfidenzintervall bedeutet: würde die Untersuchung 100 mal wiederholt, so würden 95 der wiederholten Untersuchungen (statistisch gesehen) ein Ergebnis haben, dass z. B. bei Afroamerikanern zwischen 1,7 und 4,82 liegt.

spricht einem Prozentsatz von 0,68 % der Behandelten. Am häufigsten betroffen waren (in absteigender Reihenfolge) Lippen, Gesicht, Hals, Zunge, Augenlider, Pharynx. In mehr als der Hälfte der Fälle fanden sich die Ödeme an zwei verschiedenen Stellen. Nur etwa die Hälfte der Patienten musste behandelt werden, davon die überwiegende Zahl mit Antihistamin-Präparaten, ein Teil auch mit Cortison. Es war in keinem Fall notwendig, die Luftwege mechanisch offen zu halten etwa durch Intubation oder Tracheotomie.

Zu den Risikofaktoren gibt die Tabelle 1 Auskunft. Das Angioödem trat am häufigsten gleich zu Beginn der Medikation auf, die Häufigkeit fiel dann auf einen niedrigen Wert etwa in der 9. bis 12. Woche und blieb dann auf dieser Höhe. Dies heißt, dass das Angioödem auch noch nach vielen Wochen auftreten kann, dass dies aber selten ist.

Literatur

1. AkdÄ: Erneuter Hinweis: ACE-Hemmer-induzierte angioneurotische

FAZIT

Bei dem Angioödem unter Enalapril handelt es sich nach dieser vom Hersteller finanzierten Studie um ein nicht seltenes, in der Hälfte der Fälle behandlungsbedürftiges Ereignis.

Ödeme auch bei Langzeit-Anwendung nicht übersehen. Dtsch Arztebl 1996; A 2809.

2. Wernze H: ACE-Hemmer-induzierte angioneurotische Ödeme: Erstmanifestation nach Langzeitanwendung. Arzneiverordnung in der Praxis 1998; 5 – 6.

3. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al.: Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med 2005; 165: 1637 – 1642.

Hö

Arzneistoffinteraktionen auf der Ebene der Biotransformation

Im Gegensatz zu den früher (1) beschriebenen Cytochrom P450-Familien mit einem erheblichen erblichen Polymorphismus (z.B. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) wird in einem neueren Bericht die Cytochrom P4503A (CYP3A)-Unterfamilie besonders hervorgehoben (2). Die meisten Arzneistoffe werden über CYP3A4 (weniger über CYP3A5 oder CYP3A7) biotransformiert, das in seiner Aktivität nur geringe genetisch determinierte Unterschiede aufweist, dafür aber eine besondere Bedeutung bei Arzneistoffwechselwirkungen hat (Tabelle 1). Klinisch relevant werden die Auswirkungen der Interaktionen bei Substraten, deren orale Bioverfügbarkeit relativ gering ist. So können durch den Genuss des Enzymhemmers Grapefruitsaft die Blutspiegel der Lipidsenker Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin massiv

ansteigen, wodurch das Risiko für das Auftreten von Myopathien erhöht wird (3). Andere Statine werden davon jedoch nicht betroffen. Grapefruitsaft ist auch in der Lage, den Blutspiegel von Felodipin massiv zu erhöhen. Andererseits ist es möglich, durch Rifamycine, Antikonvulsiva oder Johanniskraut die Blutspiegel von Antidepressiva zu senken, wodurch deren Wirksamkeit beeinträchtigt wird. Das spielt vor allem dann eine Rolle, wenn eine ärztlich verordnete antidepressive Therapie »volksmedizinisch« durch die Gabe von Johanniskraut »unterstützt« werden soll, de facto jedoch für viele Patienten Nachteile resultieren – besonders dann, wenn es sich via CYP2D6 um Amitriptylin- oder Imipramin-Schnell- oder Ultraschnell-Metabolisierer handelt.

Die Komplexität des Themas »Pharmakogenetik« erfordert, dass die behandelnden Ärzte im Interesse ihrer Patienten im Zweifelsfall den »Arzneimittel-Informationsdienst« klinisch-pharmakologischer Institute in Anspruch nehmen.

Literatur

1. Grau U: Cytochrom-Genotypisierung: Wann ist sie erforderlich? Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31: 83 – 85.

2. Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med 2005; 352: 2211 – 2221.

3. Höfler D: Vorsicht vor Grapefruitsaft-induzierten Arzneimittelinteraktionen. Arzneiverordnung in der Praxis 2005; 32: 119 – 120.

4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 20. Auflage; Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2003.

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

FAZIT

Arzneistoffinteraktionen können auf allen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ebenen ablaufen. Besonders komplex – und dadurch unübersichtlich – sind die Verhältnisse bei der Biotransformation über die verschiedenen Cytochrom-Familien. Rechnergestützte Verordnungssysteme, Nachschlagewerke wie das Buch „Arzneiverordnungen, 21. Auflage“ der AkdÄ (4) oder die Arzneimittelinformationssysteme der Institute für Klinische Pharmakologie (eine Auswahl von Adressen finden Sie unter www.akdae.de/25/Langfassungen/Arzneimittel-Informationssystem.html) sollten im Zweifelsfall in Anspruch genommen werden.

Tabelle 1:
CYP3A-Substrate, Inhibitoren und Induktoren mit klinischer Relevanz (nach 2)

CYP3A Substrate	CYP3A Inhibitoren	CYP3A Induktoren
Calcium-Antagonisten	Calcium-Antagonisten	Rifamycine
Diltiazem	Diltiazem	Rifabutin
Felodipin	Verapamil	Rifampicin
Nifedipin	Antimykotika	Rifampin
Verapamil	Itraconazol	Rifapentin
Immunsuppressiva	Ketoconazol	Antikonvulsiva
Ciclosporin	Makrolid-Antibiotika	Carbamazepin
Tacrolimus	Clarithromycin	Phenobarbital
Benzodiazepine	Erythromycin	Phenytoin
Alprozolam	Troleandomycin	Anti-HIV-Mittel
Midazolam	Anti-HIV-Mittel	Efavirenz
Triazolam	Delavirdin	Nevirapin
Antidepressiva	Indinavir	Andere
Amitriptylin	Ritonavir	Dexamethason
Imipramin	Saquinavir	Johanniskraut
Statine	Andere	
Atorvastatin	Grapefruitsaft	
Lovastatin	Mifepriston	
Simvastatin	Nefazodon	
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin		
Erythromycin		
Anti-HIV-Mittel		
Indinavir		
Nelfinavir		
Ritonavir		
Saquinavir		
Andere		
Losartan		
Sildenafil		

Zitate

Beschleunigte Zulassung – mehr Arzneimittelrückrufe!

Das unabhängige französische Arzneimittel-Bulletin „Prescrire International“ berichtete im August 2005 (1) über Studien, die die Vermutung bestärken, dass eine übereilte Prüfung von Arzneimitteln im Rahmen der Neuzulassung die Patienten einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aussetzt.

Kanadische Autoren (2) untersuchten den Zusammenhang zwischen den Zeiträumen, die die kanadischen und die amerikanischen Zulassungsbehörden für die Zulassung neuer Arzneimittel benötigten und der Anzahl der jeweils

vom Markt zurückgerufenen Arzneimittel wegen schwerer UAW.

Im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2001 dauerte im Mittel das Zulassungsverfahren in Kanada 650 Tage und in den USA 458 Tage. Zwei Prozent der in diesem Zeitraum auf den Markt gelangten Arzneimittel wurden von den kanadischen Behörden aus Arzneimittelsicherheits-Gründen wieder vom Markt genommen, bei den amerikanischen Behörden waren dies 3,6 Prozent. Die kanadischen Autoren ziehen u. a. die Schlussfolgerung, dass Kanada potentielle Gefahren durch ein länger dauern-

des Zulassungsverfahrens und der dadurch bedingten Möglichkeit der Beobachtung des Marktes nach Zulassung (Pharmakovigilanz) in anderen Ländern, für seine Bevölkerung vermeidet.

In den USA zeigte eine andere Studie (3), dass die mittlere Zeitdauer bis zur Marktzulassung bei normalem Verfahrensverlauf von 27 Monaten im Jahre 1993 auf 14 Monate im Jahre 2001 zurückging. Der Anteil von Arzneimitteln, die vom Markt zurückgezogen werden mussten, wuchs von 3,10% (1985 – 1992) auf 3,47% (1993 – 2000). Dieser Publikation (4) ist ebenfalls zu

entnehmen, dass sich diese Daten auf Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bezogen und für den Vierjahres-Zeitraum 1997–2000 der Anteil der Marktrücknahmen 5,34% betrug. In den Jahren 1992 und 1997 wurden stärker marktorientierte Zulassungsmodalitäten in den USA geschaffen, um die Zulassung neuer Arzneimittel zu beschleunigen.

Als besonders augenfällige Beispiele aus den USA, wie riskant eine beschleunigte bzw. übereilte Zulassung sein kann, nennt „Prescrire“ die Wirkstoffe Natalizumab und Rofecoxib. Natalizumab-haltige Arzneimittel wurden bereits vier Monaten nach dem beschleunigten Zulassungsverfahren vom Markt zurückgezogen. Für Rofecoxib hatten sich bereits im Frühjahr 2000 deutliche Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt. Doch dauerte es bis September 2004, bis der endgültige Rückruf vom Markt erfolgte, nachdem alleine in den USA geschätzte 30.000 Myokardinfarkte und plötzliche Todesfälle Patienten geschädigt hatten. Rofecoxib-induzierte Pflegefälle sind dabei noch nicht berücksichtigt.

Anmerkung der Redaktion

Dieser Auffassung schließt sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mit Nachdruck an und verweist auf die von ihr mitverfasste Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz (5) und die Pressemitteilung der Bundesärztekammer (6) zur Errichtung einer Deutschen Arzneimittelagentur (DAMA). Eine sorgfältige und verantwortungsvol-

le Zulassungspraxis, die dem Verbraucherschutz dient, darf nicht den wirtschaftlichen Interessen der pharmazeutischen Industrie geopfert werden.

In gleicher Weise äußern sich Ray und Stein (7) in einem sehr dezidierten, kritischen Artikel und machen den Vorschlag, bestimmte Arzneimittel (z.B. solche, die lediglich aufgrund der Veränderung von Surrogatparametern eingeführt werden sollen) solange nur unter Restriktionen zuzulassen, bis entsprechende Phase IV-Studien vorliegen.

Literatur

1. Hasty approval, more withdrawals. *Prescrire Int* 2005; 14: 144.
2. Rawson NS, Kaitin KI: Canadian and US drug approval times and safety considerations. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1403 – 1408.
3. United States General Accounting Office: Food and Drug Administration: Effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities (GAO-02-958): <http://www.gao.gov/new.items/d02958.pdf>. September 2002, zuletzt geprüft: 26. Januar 2006.
4. United States General Accounting Office: Food and Drug Administration: Effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities (GAO-02-958): <http://www.gao.gov/new.items/d02958.pdf>. September 2002, zuletzt geprüft: 26. Januar 2006.

5. ISDB EU: Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz: Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt: http://66.71.191.169/isdbweb/pag/berlin_dec.php. ISDB Workshop 31. Oktober/ 1. November 2003, Berlin, Januar 2005, zuletzt geprüft: 26. Januar 2006.

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pressemitteilung der Bundesärztekammer: Patientensicherheit muss Vorrang haben - Bundesärztekammer kritisiert Gesetzespläne für Arzneimittelagentur: http://www.akdae.de/49/AeltereAusgaben/916_2005_075.htm l. Newsletter 2005-075 vom 18.03.2005, zuletzt geprüft: 26. Januar 2006.

7. Ray WA, Stein CM: Reform of drug regulation--beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006; 354: 194 – 201.

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

FAZIT

„Prescrire“ kommt zu dem Schluss, dass Patienten unnötig vermeidbaren Risiken ausgesetzt werden, wenn neue Arzneimittel beschleunigt zugelassen werden ohne eine gründliche Überprüfung ihres Nutzen-Risikoverhältnisses und ihres überlegenen therapeutischen Wertes gegenüber bereits eingeführten Arzneitherapien.

Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in der Behandlung des „diabetischen Fußes“

Allgemeininfektionen, die vom „diabetischen Fuß“ ausgehen, sind bekanntlich wegen der schlechten Durchblutung des Entzündungsgebietes schwer zu behandeln. Eine amerikanische Arbeitsgruppe, von der Industrie unterstützt, untersuchte jetzt die Wirksamkeit von Ertapenem gegenüber Piperacillin/Tazobactam

(1). Insgesamt wurden 586 Patienten randomisiert, prospektiv und doppelblind behandelt, es waren jedoch nur 445 Fälle auswertbar. Ertapenem wurde in einer Dosis von 1 g/Tag i.v. gegeben, Piperacillin/Tazobactam 3,375 g alle sechs Stunden i.v. In beiden Behandlungsgruppen wurde das Antibiotikum fünf

Tage lang appliziert. Den Untersuchern wurde anheim gestellt, Vancomycin zu geben, wenn verschiedene Enterokokken-Spezies oder ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) vermutet wurde. Eingeschlossen in die Gruppe wurden nur solche Patienten mit einer Infektion unterhalb des Knies.

Es musste entweder Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, eine Hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$, eine Leukozytose von $> 10.000/\text{mm}^3$ und eine Zahl von Stabkernigen $> 5\%$ vorliegen. Auch mussten zum Einschluss in die Untersuchung die klassischen Entzündungszeichen vorhanden sein. Patienten mit geringeren Infektionen ohne die genannten Zeichen konnten nicht eingeschlossen werden. Der „Erfolg“ wurde im Verschwinden der Einschlusskriterien gesehen, also Normalisierung des Fiebers, der Leukozytose usw.

Das Ergebnis der Studie: Von 445 auswertbaren Patienten hatten 226 Ertapenem erhalten. Die Ansprechquote betrug 94%. Bei den 219 Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten hatten, lag die Ansprechquote bei 92%. Es bestand somit kein Unterschied, übrigens auch nicht in den minutiös dargelegten bakteriologischen Ergebnissen. Auch bezüglich der UAW war eine Differenz nicht festzustellen.

Hier ist anzumerken: Selten lassen sich bei dem Vergleich zweier Antibiotika in

einer bestimmten Indikation Unterschiede feststellen. Dies mag vor allem daran liegen, dass bei einer bestimmten Indikation, z.B. bei nosokomialer Pneumonie, nicht für den einen Studien-Arm ein Regime gewählt werden kann, das vermutlich deutlich ungünstiger ist als für den anderen. Dies ließe sich ethisch nicht vertreten. Es werden also in allen solchen Studien Therapie-Strategien verglichen, die vermutlich gleich wirksam sind.

Aus dieser außerordentlich aufwendigen und sicher sehr teuren Untersuchung kann geschlossen werden: Ertapenem (Invanz[®]) sollte bevorzugt werden, da es nur einmal am Tag gegeben werden muss. Es kostet auch mit 1 g = 66,39 Euro weniger, wobei der Preisvergleich mit Piperacillin/Tazobactam (Tazobac[®]) auf die Schwierigkeit stößt, dass in Deutschland eine Ampulle mit 3 g Piperacillin und 0,375 g Tazobactam, wie sie die Autoren verwandten, nicht im Handel ist. Gäbe man statt dessen 3 x täglich 4,5 g Tazobac[®], käme man auf eine Summe von 102 Euro. Aber ganz abgesehen vom Preis: Jedem Kliniker ist klar,

dass eine einmal tägliche Injektion sicherer und konsequenter durchzuführen ist als eine drei- oder viermal tägliche Gabe.

Literatur

1. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM et al.: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SI-DESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet 2005; 366: 1695 – 1703.

Hö

FAZIT

Kommt es beim „diabetischen Fuß“ zur akuten schweren Infektion (Fieber, Leukozytose, Linksverschiebung, schwere örtliche Entzündungszeichen), so kann man mit Ertapenem, 1 g/ Tag auf eine Ansprechquote von 94% hoffen. Eine 4 x tägliche Gabe von 3,375 g Tazobac[®] ist umständlicher und teurer, allerdings gleich wirksam.

Erfolgreiche Raucherentwöhnung durch kostenlose Verteilung von Nikotinpflastern

Im Rahmen der allgemeinen Bemühungen, das Rauchen einzuschränken, entwickelten die New Yorker Gesundheitsbehörden folgende Idee (1): Sie richteten eine Telefonleitung ein, an die sich erwachsene entwöhnungswillige Raucher wenden konnten. Für dieses Aktion war zuvor in den Medien geworben worden. An diese gebührenfreie Telefonnummer wandten sich 34.090 Personen. Sie erhielten gratis Nikotinpflaster für eine sechswöchige Kur. Diese bestand darin, dass zwei Wochen täglich ein Pflaster mit 21 mg Nikotin empfohlen wurde, dann für zwei Wochen 14 mg täglich und dann für zwei Wochen 7 mg täglich. Durch Telefonanrufe wurde – soweit erreichbar – versucht, die entwöhnungswilligen Raucher „bei der Stange zu halten“. Nach sechs Monaten wurden 1.305

Empfänger von Nikotinpflaster nach dem Zufallsprinzip ausgesucht und befragt. 33% hatten das Rauchen aufgegeben.

Um nun zu erfahren, wie groß die „Spontanrate“ derjenigen sei, die sich auch ohne Nikotinpflaster das Rauchen abgewöhnt hatten, fiel den Autoren folgender Trick ein: Bei einer gewissen Anzahl von Patienten waren die Pflaster als unzustellbar zurückgesandt worden, offenbar weil die Adressen nicht stimmten. Es gelang, 159 dieser Raucher telefonisch zu erreichen. Von ihnen hatten nur 6% das Rauchen aufgegeben. Die Wahrscheinlichkeit, das Rauchen aufzugeben, wird also durch das Nikotinpflaster auf das ca. neunfache gesteigert (Odds ratio 8,8; 95% KI 4,4 – 7,8). Es errechnet sich eine

ARR von 27%, was einer NNT von ca. 4 entspricht.

Bei Subgruppen-Analysen ergab sich, dass die Erfolgsquote bei Menschen über 65 Jahren besonders hoch war. Interessanterweise waren das Geschlecht, der Bildungsgrad, der ökonomische Status und die ethnische Zugehörigkeit nicht bedeutsam. Die Glaubwürdigkeit der Studie wird aber durch das Ergebnis unterstrichen, dass die Erfolgsquote bei besonders starken Rauchern (mehr als 20 Zigaretten pro Tag) mit 26% niedriger war als beim Durchschnitt (33%).

Die Autoren vermerken stolz, dass sie ca. 10.500 Menschen vom Rauchen abbringen konnten. Sie führen einen Teil des Erfolges darauf zurück, dass das Vorge-

hen unbürokratisch und unkompliziert war. Sie räumen aber ein, dass sich diese Zahlen allein auf die telefonische Anfrage stützen, und dass die Daten nicht auf Laborwerten (z.B. Methämoglobingehalt des Blutes, CO-Gehalt der Ausatemungsluft) basieren. Auch können sie natürlich nicht angeben, wie viele Personen rückfällig wurden, und sie räumen ein, dass die strikten Maßnahmen gegen das Rauchen, die zur Zeit in New York durchgesetzt werden (Nichtrauchen in öffentlichen Gebäuden usw.) den Erfolg unterstützt haben könnten. Auf die Kos-

ten-Nutzen-Relation gehen sie nicht ein, wir dürfen jedoch vermuten, dass sie sehr günstig ist.

Literatur

1. Miller N, Frieden TR, Liu SY et al.: Effectiveness of a large-scale distribution programme of free nicotine patches: a prospective evaluation. *Lancet* 2005; 365: 1849 – 1854.

Hö

FAZIT

Durch das kostenfreie Angebot einer Kur mit Nikotinplastern ließ sich bei New Yorker Rauchern, die entwöhnungswillig waren, in 33% auch Abstinenz erzielen. Eine vergleichbare Gruppe ohne Nikotinplaster erreichte nur 6% Rauchentwöhnungen. Wir halten diese große Anstrengung der Öffentlichen Hand für gut und nachahmenswert, und Einnahmen aus der Tabaksteuer könnten für ein solches Projekt bei uns eingesetzt werden.

Vitamin E und Donepezil ohne Nutzen bei leichten kognitiven Einschränkungen

Cholinesterasehemmer wie Donepezil (Aricept®) sind zur Behandlung der manifesten Alzheimer-Krankheit zugelassen. Die bisherigen Studien weisen überwiegend daraufhin, dass es sich bei der Wirkung von Cholinesterasehemmern um einen symptomatischen Effekt handelt. Eine neuroprotektive Wirkung am Menschen ist bisher nicht nachgewiesen. Tierexperimente legen allerdings nahe, dass Donepezil möglicherweise neuroprotektiv wirksam sein könnte. Eine frühere Studie hatte Hinweise darauf ergeben, dass Vitamin E als Fänger freier Radikaler möglicherweise bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit wirksam ist. Bei der leichten kognitiven Einschränkung (mild cognitive impairment-MCI) handelt es sich um eine Vorstufe einer Demenz. Rein theoretisch müsste es besonders sinnvoll sein, in diesem Vorstadium einer Demenz therapeutisch einzugreifen, solange noch potentiell regenerierbare Neurone vorhanden sind.

Petersen et al. (1) publizierten jetzt eine doppelblinde, multizentrische, plazebo-kontrollierte Studie, in die Patienten mit leichter kognitiver Einschränkung eingeschlossen wurden. Diagnostiziert wurde dies mit Hilfe der Clinical Dementia Rating Scale (Einschlusskriterium 0,5) und der Mini-Mental State Examination mit Werten zwischen 24 und 30.

Das Alter lag zwischen 55 und 90 Jahren. Die Patienten erhielten entweder 2.000 E Vitamin E/Tag, 10 mg Donepezil oder Plazebo. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über drei Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war die Entwicklung einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit.

Es wurden 790 Patienten randomisiert und 769 Patienten schlossen die Eingangsuntersuchungen ab. Im Laufe der Studie entwickelten 214 Teilnehmer eine Demenz. Dies entspricht einer Progressionsrate zur Alzheimer-Krankheit von 16%/Jahr. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen und der Progression einer MCI zur Alzheimer Demenz. Das Vorhandensein des APOE Y4 Allels war ein wesentlicher Prädiktor für eine Progression zur Alzheimer-Krankheit. Dies galt für alle drei Behandlungsgruppen. Unter Donepezil kam es als Nebenwirkung zu Muskelkrämpfen, gastrointestinalen Symptomen und Schlafstörungen. Vitamin E und Plazebo hatten erwartungsgemäß signifikant weniger Nebenwirkungen.

Bewertung

Diese große vom National Institute of Aging unterstützte Studie hat wichtige klinische Implikationen. Sie zeigt näm-

lich, dass weder Vitamin E noch Donepezil in der Lage sind, den Übergang von mild cognitive impairment zur einer manifesten Alzheimer Demenz zu verhindern. Dies macht auch sehr wahrscheinlich, dass beide Therapieansätze keine primär neuroprotektiven Eigenschaften haben. Die Studie beobachtete allerdings einen interessanten Trend, nämlich das Donepezil möglicherweise bei Patienten, die das APOE Allel tragen, wirksam sein könnte. Um dies zu belegen, müsste aber nochmals eine getrennte Studie in dieser Patientenpopulation durchgeführt werden.

Literatur

1. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al.: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379 – 2388.

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

FAZIT

Weder Vitamin E noch Donepezil sind in der Lage, den Übergang von „mild cognitive impairment“ zu einer manifesten Alzheimer Demenz zu verhindern. Die Suche geht weiter.

Bisphosphonate (Risedronat) zur Prävention von Schenkelhalsfrakturen bei M. Alzheimer und nach Schlaganfall?

Im Heft 22 von Arch Intern Med 2005 stehen hintereinander zwei Publikationen der gleichen vier Autoren der Disziplinen Neurologie, Rehabilitationsmedizin, Vaskuläre Biologie und Sportmedizin aus Japan, in denen die Verminderung von Schenkelhalsfrakturen bei Frauen mit M. Alzheimer (1) und Männern nach Schlaganfall (2) unter einer prophylaktischen Gabe des Bisphosphonats Risedronat mitgeteilt wird. Trotz übereinstimmend ähnlich günstiger Ergebnisse sind Unterschiede zwischen den beiden Studien auffallend:

Verblindet und randomisiert erhielten je 250 Frauen (mittleres Alter 77,7 Jahre) mit M. Alzheimer entweder 2,5 mg Risedronat oder Placebo pro Tag – alle erhielten die Basistherapie aus 1000 IE Vitamin D₂ plus 1.200 mg Kalzium täglich über 18 Monate. Während dieser eineinhalb Jahre wurden in der Verumgruppe fünf Schenkelhalsfrakturen, in der Placebogruppe 19 Schenkelhalsfrakturen beobachtet. Hieraus wurde ein relatives Risiko für diese Fraktur unter der Therapie von 0,26 berechnet, also eine relative Risikoreduktion um 74%. Über die 1½ Jahre mussten je 16 Frauen behandelt werden, um eine Schenkelhalsfraktur zu vermeiden (NNT). Die Knochendichte (computerisierte Röntgen-Mikrodensitometrie am linken zweiten Metakarpale) hatte unter Risedronat in den 18 Monaten um 4,1% zugenommen, unter Placebo um 0,9% abgenommen.

Bemerkenswert war der ausgeprägte Vitamin D-Mangel als Ausgangslage: 25-OH-Vitamin D lag im Mittel bei 9,1 ng/ml (als Referenzbereich für gesunde ältere Frauen wurden 18,9 bis 24,9 ng/ml angegeben), obwohl die Aktivität im täglichen Leben, gemessen mit dem Barthel-Index, immerhin bei 85 lag (100 bedeutet Unabhängigkeit). Die Sonnenlichtexposition war nach Angaben der Angehörigen bei 84% der Frauen gleich Null, bei weiteren 10% weniger als 15 Minuten pro Woche! Solche Daten sprechen für einen Mangel an Bewegungs-

programmen etc. zur Verzögerung des körperlichen Verfalls bei M. Alzheimer.

Die Männer mit Schlaganfall und Hemiplegie waren im Mittel 76,3 Jahre alt, das Ereignis lag drei Monate zurück. Je 140 erhielten täglich 2,5 mg Risedronat oder Placebo über 18 Monate. Eine Supplementierung von Kalzium/Vitamin D erfolgte bewusst *nicht*, „da der Effekt von Risedronat allein untersucht werden sollte“. In den eineinhalb Jahren der Studie erlitten zwei Patienten in der Risedronatgruppe (134 hatten die Studie beendet) eine Schenkelhalsfraktur, dagegen zehn Patienten in der Placebogruppe (n = 133). Das relative Frakturrisiko war so auf 0,19 abgesunken. Die NNT betrug 16. Die Knochendichte nahm unter Risedronat auf der gelähmten Seite um 2,5% zu, auf der „gesunden“ um 3,3%. Unter Placebo nahm sie auf der gelähmten Seite um 3,5% ab, auf der gesunden um 2%.

Zumindest partiell verständlich ist, dass die reduzierte Mobilität während der Studie zur Folge hatte, dass 83% der Männer unter Risedronat und 82% der Männer unter Placebo eine Sonnenlichtexposition von weniger als 15 Minuten pro Woche aufwiesen (Barthel-Index bei Studienbeginn: 65,3). Um so unverständlicher sind die erhöhten Ausgangswerte für 25-OH-Vitamin D bei Studienbeginn, also immerhin drei Monate nach dem Schlaganfall: Angegeben werden jeweils 114,6 ng/ml. In den 18 Studienmonaten fielen die Werte auf 60 ng/ml (Risedronat) bzw. 58 ng/ml ab – eine Normbereichsangabe fehlt hier, ist wohl aber auch in der Nähe des oben genannten Bereichs für Frauen zu suchen. Hatten die Männer im Rahmen einer polypragmatischen Schlaganfallbehandlung auch Vitamin D erhalten? Der Text (1) schweigt dazu. In der Diskussion wird aber dann paradoxerweise spekuliert (unter dem Eindruck der Alzheimer-Studie an Frauen?), eine Zugabe von Vitamin D könnte den Bisphosphonateffekt möglicherweise noch verbessern.

Beide Studien verzichteten auf ein Registrieren von Wirbelfrakturen. Sato et al. (1) begründen dies damit, dass Wirbelfrakturen auch ohne Klinik verlaufen könnten und die Interpretation von Röntgenaufnahmen durch Osteoarthrose und Skoliose kompliziert sein könnte; die üblichen Auswertungen von Wirbelsäulenaufnahmen in anderen Studien belegen, dass diese Probleme lösbar sind.

In beiden Studien wurden eine bereits bekannte Osteoporose mit Frakturen und einige Risikofaktoren für Osteoporose (familiäre Belastung, Hyperparathyreoidismus, Medikamenteneinnahme wie Glukokortikoide) als Ausschlussgründe für die Teilnahme genannt. Wie sorgfältig bzw. vollständig der Ausschluss war, ist nicht ersichtlich. Ob also an sich knochengesunde Kollektive vorlagen, die nur das Osteoporoserisiko der Leitkrankheit hatten (M. Alzheimer bzw. Schlaganfall), ist somit fraglich.

Wenn man überdenkt, welche Konsequenzen aus diesen Daten für Patienten in Deutschland gezogen werden könnten, sollte man die Fragezeichen beachten: Die Knochendichte wurde unkonventionell gemessen (warum nicht am Schenkelhals?), auf das Wirbelsäuleröntgen wurde verzichtet, die Kollektive zeigen unerklärte biochemische Unterschiede, das unterschiedliche Studiendesign ist nicht begründet (warum kein zusätzlicher Null-Therapiearm bei den Alzheimer Frauen? Warum kein zusätzlicher Basistherapiearm bei den Schlaganfall Männern?). Auch scheinen andere Allgemeinbedingungen für den Umgang mit den Krankheiten in den Ländern Deutschland und Japan vorstellbar zu sein.

Welche Schlussfolgerungen sind also möglich? Sicherlich nicht die, dass mit den Diagnosen M. Alzheimer (bei Frauen) bzw. Zustand nach Schlaganfall (bei Männern) sozusagen automatisch die Indikation zur Bisphosphonattherapie mit dem Ziele einer Verminderung von

Schenkelhalsfrakturen verbunden sei. Die Studien bestätigen jedoch, dass unter obigen Diagnosen auch Untergruppen mit erhöhtem Bruchrisiko existieren, die von einer Therapie, u. a. einer Bisphosphonattherapie profitieren dürften. Die Frage: „Besteht ein individuelles Osteoporose- und damit Frakturrisiko?“ sollte ohne Zweifel in das medizinische Betreuungsprogramm bei obigen Diagnosen aufgenommen werden. Dann steht nach dem individuellen Befund die Wahl der Differentialtherapie/-prophylaxe an, wie auch in den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aufgeführt (3): seien es Supplementierungen (Calcium, Vitamin D), mechanische Hilfen (Hüftprotektoren) oder gegebenenfalls osteoporosespezifische Medikamente (seien es Bisphosphonate oder andere).

Literatur

1. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J: The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1737 – 1742.
2. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1743 – 1748.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose (1. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft)* 2003; 30.

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

FAZIT

Zu den Erkrankungen, die ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko mit sich bringen, sind auch Morbus Alzheimer und Zustand nach Schlaganfall (mit reduzierter Mobilität) zu zählen. Diese Diagnosen sollten nach sich ziehen, dass die Frage der Notwendigkeit einer Osteoporoseprophylaxe im Rahmen der Krankheitsbetreuung geprüft wird. Risikoadaptiert sind Präventionsmaßnahmen einzusetzen – eine „automatische“ medikamentöse Therapie (z. B. mit einem Bisphosphonat) ist nicht begründet.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Leserbrief: ASS und Ibuprofen nicht zusammen verordnen!

Wir erhielten von einem Praktischen Arzt eine Zuschrift, in der er noch einmal auf unsere Mitteilung hinweist, dass Ibuprofen die gerinnungshemmende Wirkung von ASS aufhebt. Anlass für ihn ist ein Arztbrief einer neurologischen Klinik, den er erhielt, und in dem sich diese Zusammenstellung findet.

Wir hatten erstmals hierzu in AVP 3/2002, Oktober, Seite 15 den Mechanismus dargelegt und geschrieben: „Ibu-

profen und ASS dürfen nicht zeitgleich gegeben werden, will man die plättchenaggregationshemmende Wirkung von ASS erhalten“.

In AVP 4/2003, November, Seite 20 hatten wir aufgrund einer weiteren Arbeit aus dem *Lancet* als Fazit geschrieben: „Also noch einmal: Ibuprofen und ASS dürfen nicht zeitgleich gegeben werden, soll die kardioprotektive Wirkung von ASS erhalten bleiben“.

Offenbar ist diese Nachricht aber nicht überall durchgedrungen, weshalb wir sie hier wiederholen. Übrigens gilt diese Einschränkung nicht für Diclofenac und Paracetamol, diese dürfen in Kombination mit ASS gegeben werden.

Die Red.

Akutes Nierenversagen nach Abführmaßnahmen vor der Koloskopie

Zwischen 2000 und 2004 wurden an der Columbia University, NY 7.349 Nierenbiopsien durchgeführt (1). Bei 31 Fällen wurde eine Nephrokalzinose identifiziert. Von diesen Patienten hatten 21 ein Akutes Nierenversagen (ANV), waren normokalzämisch und waren kurz zuvor koloskopiert worden. Für diesen Eingriff waren sie mit einer oralen Natriumphosphatlösung (Natriumdihydrogenphosphat/Natriummonohydrogenphosphat)

vorbereitet worden. Weiblich und weiß waren 17 der 21 Patienten, 14 erhielten einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Blocker. Das mittlere Serumkreatinin vor dem Ereignis betrug 1,0 mg/dl. Bei einigen Patienten konnte eine Hyperphosphatämie drei Tage nach Koloskopie dokumentiert werden. Im weiteren Verlauf verblieben vier Patienten an der Hämodialyse, die anderen 17 entwickelten eine chronische Niereninsuffizienz mit

einem mittleren Serumkreatinin von 2,4 mg/dl. Die Autoren vermuten als Risikofaktoren eine ungenügende Hydrierung während der Einnahme der Abführlösung, höheres Alter und einen zuvor bestehenden Hypertonus.

Prärenale Nierenversagen bei Abführmaßnahmen sind bekannt. Diese sind durch Rehydrierung potentiell reversibel. Hier wird jedoch ein intrarenales Nieren-

versagen beschrieben, das bleibende Schäden an den Nieren hinterlässt. Über die Häufigkeit kann aus den vorliegenden Daten leider nichts gesagt werden.

In Deutschland sind einige Abführlösungen (oral und rectal) im Handel wie Fleet®Phosphosoda, die Natriumphosphat enthalten (siehe auch Rote Liste 2005: Nr. 35060 bis 35085 und 56078 bis 56085).

Literatur

1. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD: Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3389 – 3396.

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

FAZIT

Natriumphosphathaltige Abführlösungen vor Koloskopie können in wahrscheinlich seltenen Fällen zu einem Akuten Nierenversagen führen. Bei allen Abführmaßnahmen (auch Natriumphosphatfreien) vor Koloskopien und Darmeingriffen sollte sorgfältig auf eine ausreichende Hydrierung insbesondere älterer und polymorbider Menschen geachtet werden.

Nicht hinnehmbare weitere Verbürokratisierung ärztlicher Tätigkeit

Zum 1. Januar 2006 trat eine neue Verordnung zur Verschreibungspflicht in Kraft. Wesentliche Punkte sind:

1. Einem Arzt durfte der Apotheker bislang gegen Vorlage seines Arztausweises auch ohne Vorlage eines Rezepts ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel aushändigen. Jetzt muss der Arzt auch für sich eine Verschreibung vorlegen.

2. Auch aufgrund eines Telefonats zwischen Arzt und Apotheker war es möglich, einem Patienten in dringenden Fällen ein verschreibungspflichtiges Präparat ohne Vorlage eines Rezepts mitzugeben. Dies ist nunmehr nicht mehr er-

laubt. Auch ein per Fax übermitteltes Rezept genügt nicht.

3. Auch jedes Privat Rezept muss das Geburtsdatum des Patienten enthalten; sowie Darreichungsform und Stärke des Arzneimittels.

4. Das Rezept muss die Gültigkeitsdauer der Verschreibung enthalten. Fehlt die Angabe der Gültigkeitsdauer, so gilt die Verschreibung drei Monate. Da sich erfahrungsgemäß Patienten immer einmal wieder eine Bedarfsmedikation rezeptieren lassen, das Rezept zunächst nicht einlösen und es erst später dem Apotheker vorlegen, muss der Apotheker diese Patienten abweisen und sie

auffordern, erneut ihren Arzt aufzusuchen.

Wir halten alle vier Veränderungen für eine unnötige Erschwerung des Alltags von Patient, Arzt und Apotheker. Es sind sich doch alle politischen Parteien einig, dass „Bürokratie abgebaut“ werden sollte. Und hier werden ungeniert Verhältnisse kompliziert, die seit eh und je auf einfache Weise funktionierten. Aber Juristen in Ministerien scheint dies nicht zu interessieren. Alles muss geregelt werden, je umständlicher und formaler, um so besser.!

Die Red.

... was uns sonst noch auffiel

Neue unabhängige Gesundheitszeitschrift für Patienten

Informationen über Arzneimittel für Patienten sind zum großen Teil Werbung der Arzneimittelhersteller. Darum ist es sehr zu begrüßen, dass seit Oktober 2005 die Zeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen. Unabhängige Information zu Ihrer Gesundheit“ erscheint. Dieses neue Informationsblatt wendet sich direkt an Patienten, ist von der

Pharmaindustrie unabhängig und somit auch frei von kommerziellem Interesse. „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ erscheint alle zwei Monate und wird ausschließlich über Abonnements und den Einzelheftverkauf finanziert. Die Redaktion setzt sich aus den Herausgebern und Mitarbeitern der drei unabhängigen pharma-kritischen Zeitschriften „arz-

nei-telegramm“, „Der Arzneimittelbrief“ und „Pharma-Brief“ zusammen. Diese drei Zeitschriften, die ÄrztInnen, ApothekerInnen, Dritte-Welt-Gruppen, Gesundheitspersonal, Presse und Politik kritisch und unabhängig informieren, wenden sich nun an Patienten, um sie über Gesundheitsfragen aufzuklären, und somit eine fundierte Meinungsbil-

derung zu ermöglichen. Der Schwerpunkt liegt auf der Arzneimitteltherapie.

Themen der ersten beiden Ausgaben waren unter anderem *Hormone in den Wechseljahren*, passend zur Jahreszeit *Erkältungskrankheiten, gut vorbereitet zum Arzt* sowie *hyperaktive Kinder*. Neben aktuellen Themen, die Gesundheit und Arzneimittel betreffend, werden auch regelmäßig aktuelle Preisvergleiche zu einem ausgewählten Arzneimittel

tabellarisch dargestellt. Unter der Rubrik „Werbung – Aufgepasst!“ wird dem Leser Arzneimittel-Werbung und deren Interpretation nahe gebracht, da Werbung gerade für den Laien oft schwer von Information zu trennen ist.

Die AkdÄ gratuliert den Herausgebern zu Ihrer gelungenen unabhängigen Patienteninformation. ÄrztInnen, die sich gut informierte und aufgeklärte Patienten wünschen, sei diese Gesundheits-

zeitschrift nahe gelegt. Sie sollten sie ihren Patienten empfehlen oder in ihrer Praxis auslegen.

Informationen zu „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ finden Sie auch im Internet unter www.gutepillen-schlechtepillen.de. Bestellungen können an den Westkreuz-Verlag GmbH Berlin/Bonn (vertrieb@westkreuz.de) gerichtet werden. Claudia Schlegel, Berlin claudia.schlegel@akdae.de

In eigener Sache

Eine unabhängige Stimme...

„Die Arzneimittelkommission zu einer unverzichtbaren, kompetenten und unabhängigen Stimme in der gesundheitspolitischen Landschaft zu entwickeln, in der berufspolitisches Denken keine wesentliche Rolle spielt“, hat Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen als Ziel für sein Wirken als Vorsitzender der AkdÄ formuliert.

Seit 1994 leitet der Klinische Pharmakologe diese von Medizinern aufgebaute und mit Leben erfüllte Kommission.

Beharrlich, sehr engagiert, mitreißend, oft unbequem, aber stets sachorientiert arbeitet er daran, die Arzneitherapie in Deutschland rationaler und wirtschaftlicher zu gestalten, Patienten vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu schützen. Eines seiner Markenzeichen: Jede Vorstandssitzung und auch die jährlichen Mitgliederversammlungen der AkdÄ beginnt er mit einem biblischen Losungswort. Damit sind die Teilnehmer eingestimmt. Ein Geschenk der Kommission aus früheren Tagen, eine Glocke, vorgesehen zur „Disziplinierung“ von Vorstandsmitgliedern und Geschäftsführer, steht bezeichnenderweise auf seinem Schreibtisch im Büro – als routinierter Sitzungsleiter braucht er sie nicht.

Einen Hinweis auf die vor ihm liegende Kommissionsarbeit – nicht ohne Bezug auf bereits Geleistetes – gab er auf der letzten Mitgliederversammlung, deren

Auftakt nicht nur ein Spruch aus der Bibel bildete, sondern die zusätzlich unter den Leitsatz „Dankbar rückwärts, mutig vorwärts, gläubig aufwärts!“ – das Lebensmotto von Franz-Josef Strauß – gestellt wurde. Und noch ein weiteres



Zitat brachte er im Zusammenhang mit seiner Ambition, die Arzneitherapie in Deutschland zu optimieren und die vorhandenen Missstände in diesem Bereich abzubauen: „Das Geheimnis des Glücks ist die Freiheit, das Geheimnis der Freiheit aber ist der Mut!“ (Perikles)...

Kraftquell für so viel Engagement: Müller-Oerlinghausen, Sohn eines Bildhauers, spielt mit Leidenschaft Flöte, singt in einem Medizinerchor, den „Singing Shrinks“, und lässt auch darüber hinaus seine künstlerischen Neigungen in den medizinischen Alltag einfließen. Nicht wenige Begegnungen mit künstlerisch ambitionierten Menschen verschaffte ihm seine langjährige Tätigkeit als Lei-

ter einer Spezialambulanz für mit Lithium behandelte Depressive. Suizidprävention durch Lithium ist einer seiner wissenschaftlichen Forschungsschwerpunkte. Viele seiner über 600 Publikationen beschäftigen sich mit diesem Thema, eines seiner wichtigsten von ihm herausgegebenen Bücher ist „Die Lithiumtherapie“, das in diesem Jahr auch in englischer Sprache erscheinen wird.

Mit einer Studie zu den Wirkungen von „Therapeutic Touch“ (Slow-Stroke-Massage) auf depressiv erkrankte Menschen hat er ein neues Feld beschritten. Die therapeutische Berührung bei posttraumatisierten Patienten wissenschaftlich zu untersuchen ist neben einer Fahrt auf einem Eisbrecher durch die Arktis, den Flötenpart in einer Schubert-Symphonie zu spielen oder mit drei Bällen jonglieren zu lernen einer seiner unerfüllten Wünsche, die man um die oben genannte Vision zur Stellung der Arzneimittelkommission im deutschen Gesundheitswesen ergänzen könnte. Bis dieses Ziel Wirklichkeit wird, ist noch eine erhebliche Wegstrecke zurückzulegen, manche Hürde zu nehmen – das Terrain jedoch hat er mit seiner unabhängigen Stimme bereitet...

Am 7. März feierte Prof. Müller-Oerlinghausen seinen 70. Geburtstag. Wir gratulieren von Herzen!

Die Red.

Wir trauern um Professor Knut-Olaf Hauste

Am 9. Februar 2006 verstarb Professor Dr. med. Knut-Olaf Hauste, der in Dresden geboren wurde und in Dresden und Leipzig Chemie und Medizin studierte, im Alter von 71 Jahren.

Nach dem Abschluss des Studiums war Professor Hauste von 1957 bis 1961 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Forschungsabteilung des VEB Arzneimittelwerk Dresden, danach für ein Jahr Assistenzarzt an der I. Medizinischen Klinik des Bezirkskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt und schließlich von 1962 bis 1972 Oberarzt und Dozent am Pharmakologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt, wo er sich 1966 mit dem Thema „Über die Bildung und Freisetzung pharmakologisch aktiver Substanzen bei Blutgerinnungs- und Fibrinolysevorgängen“ habilitierte. Seit 1972 leitete er die Abteilung für Klinische Pharmakologie am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der medizinischen Akademie Erfurt. Knut-Olaf Hauste wurde 1978 zum ordentlichen Professor für Klinische Pharmakologie ernannt und war bis zur Schließung im Jahr 1993 Direktor des Institutes für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Erfurt. Danach wurde er Fakultätsmitglied der Friedrich-Schiller-Universität, gleichzeitig Leiter einer Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie der Universität Jena in Er-



furt und hatte zwischen 1995 und 1997 eine Gastprofessur für Klinische Pharmakologie an der Universität Erlangen inne. Mit großem Engagement und großer Beharrlichkeit, in der Sache kompromisslos und zuweilen launig vertrat er seine Forderungen nach einer rauchfreien Umwelt und führte er seinen Kampf gegen die Nikotinabhängigkeit. So waren die Gründung der Deutschen Gesellschaft für Nikotinforschung und des ersten privat und gemeinnützig arbeitenden Instituts für Nikotinforschung und Raucherentwöhnung (Fritz-Lickint-Institut Erfurt) nach seiner Emeritierung im Jahr 1999 eine logische Folge.

Professor Knut-Olaf Hauste war der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft lange eng verbunden. Als einer der ersten Vertreter der neuen Bun-

desländer wurde er 1991 außerordentliches Mitglied, war dann ab 1993 bis zu seinem Tode ordentliches Mitglied. Von 1994 bis 2000 war er auch Mitglied des Vorstandes und leitete mehrere Jahre den „Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit“ beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Weiter war er Mitglied im Redaktionsausschuss der Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“. Die AkdÄ verdankt Professor Hauste vielfache wertvolle Anregungen, eine sich selbst nie schonende Mitarbeit und einen unermüdlichen Einsatz für die Durchsetzung einer rationalen Arzneitherapie in Deutschland. Unvergessen ist beispielsweise die heftige politische Auseinandersetzung um das federführend von ihm gestaltete Memorandum „Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie“ von 1998.

Die Arzneimittelkommission verliert mit Professor Knut-Olaf Hauste ein wichtiges und von allen hochgeschätztes besonderes Mitglied, das sich verdient gemacht hat und das fehlen wird. Unser Mitgefühl gilt seiner Ehefrau und seinen Kindern. Vorstand und Geschäftsführung werden diesen außergewöhnlichen Menschen in dankbarer Erinnerung behalten.

Die Red.

Leserzuschrift

Zum Leserbrief: „Missbrauch und Abhängigkeit während der analgetischen Therapie mit Opioiden“ von Prof. Dr. med. J. Jage (AVP 1/2006 Seite 21 – 22) erhielten wir vom Autor des Artikels „Schmerzmittelabhängigkeit nach Analgetikatherapie“ (AVP 4/2005 Seite 120 – 122), Herrn Prof. Dr. med. W. Keup, ein Schreiben mit der Bitte um Gegendarstellung, das wir hiermit abdrucken.

Richtigstellung

In seinem Leserbrief schreibt Prof. J. Jage, dass W. Keup das US-amerikanische Frühwarnsystem zur Entwicklung von Missbrauch und Abhängigkeit (Drug

Abuse Warning Network, DAWN) in Form des Deutschen Frühwarnsystems (FWS) in Deutschland eingeführt habe. Es handle sich um ein System der Columbia University.

Richtig ist dagegen: Die Columbia University war an der Entstehung des Frühwarnsystems (FWS/SAWS) in keiner Weise beteiligt. Prof. Keup wurde als Leiter eines zuständigen Forschungsinstitutes des Staates New York (an der State University of New York) 1963/64 von maßgeblichen Suchtfachleuten des Staates New York gebeten zu ermitteln und dem Staat darüber zu berichten, was sich unter der neuen „Drogenwelle“ ent-

wickelt hatte. DAWN und das Frühwarnsystem (FWS/SAWS) sind zwei von einander völlig unterschiedliche Systeme. Das FWS/SAWS ist von Prof. Keup erstellt und geführt worden.

Grundlage der von Jage besprochenen Veröffentlichung von KEUP in AVP war ein 26 Seiten langer Frühwarnsystem-Bericht (KEUP & HÖPFL, 2004), abrufbar über das Literaturverzeichnis. Von Jage wurde dieser Bericht nicht berücksichtigt.

*Prof. Dr. med. W. Keup,
Feldafinger Straße 25a
82343 Pöcking b. Starnberg*

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. Eine wichtige Hilfe zum rechten Zeitpunkt, wo die Vertragsärzteschaft mit neuen millionenschweren Einspar-

programmen konfrontiert wird – 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.

1. Rostocker Pharmakovigilanz-Seminar 19. und 20. Mai 2006

Weiter- und Fortbildungsveranstaltung
Nach einem Vorschlag der International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

Tagungsort:

Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Institut für Klinische Pharmakologie
Schillingallee 70, Hörsaal
18057 Rostock

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:

Dr. Jürgen Beckmann, Dir. und Prof.
Pharmakovigilanzzentrum Rostock und BfArM
E-mail: j.beckmann.berlin@web.de; Tel: 030/8 02 86 36
Prof. Dr. med. Bernd Drewelow, Rostock
Direktor des Institutes für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
E-mail: bernd.drewelow@med.uni-rostock.de

Technische Organisation:

Frau Grit Haase, Frau Jana Spaller
Tel: 03 81/4 94-5945 Tel: 03 81/4 94-5781
Pharmakovigilanzzentrum Rostock im Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Schillingallee 70, 18057 Rostock
Telefax: 03 81/4 94-5782
E-mail: pvz@med.uni-rostock.de

Teilnahmegebühren: (incl. Mittagessen und Kaffee)

Bei Anmeldung bis 31.01.06 bis 15.03.06 ab 16.03.06
Industrie: 300 € 400 € 480 €
Öffentl. Einrichtungen u. a. 200 € 250 € 300 €

Informationen incl. Anmeldung, Hotel, Anreise:

Stadtplan und ausführlichem Programm auf:
<http://www-ipharma.med.uni-rostock.de/IKP/PVZ/pvz.html>

Weiterbildungsbonus

Durch die Ärzte- und Apothekerkammer ist die Veranstaltung mit 16 Punkten zertifiziert worden. Weiter- und Fortbildungsveranstaltung

Tagungsprogramm

**Freitag, 19. Mai 2006,
9.00 – 18.00 Uhr**

Grußworte
1. Was ist und wozu brauchen wir Pharmakovigilanz?
2. Allgemeine klinische Aspekte unerwünschter Arzneimittelwirkungen
3. Spezielle klinische Aspekte unerwünschter Arzneimittelwirkungen
4. UAW-Einzelfälle und ihre Bewertung

Abendprogramm: 20.00 Uhr
Schiffsfahrt auf Warnow und Ostsee

**Sonnabend, 20. Mai 2006,
9.00 – 18.00 Uhr**

5. Signale für Arzneimittel-bedingte Gefahren aus UAW-Spontanmeldungen
6. Pharmakoepidemiologie
7. Entscheidungen in der Pharmakovigilanz
8. Organisation der Pharmakovigilanz in Deutschland