



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. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

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
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



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

Das aktuelle Thema

- Gesundheitsprodukte: Werbung direkt für den Kunden? Seite 86
- Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Patienteninformation über Arzneimittel – Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (gekürzte Fassung) Seite 88

Therapie aktuell

- Die Kombination von Simvastatin plus Ezetimib hat keinen Nutzen gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin Seite 90
- Thrombozytenaggregationshemmung nach einer koronaren Stentimplantation Seite 91
- Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute Seite 93

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- Thalidomid-Abkömmling Lenalidomid wirksam bei rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom Seite 96
- Topiram (Topamax®) – aktueller Stellenwert in der Alkoholentwöhnung Seite 97

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Dronedaron-Studie bei schwerer Herzinsuffizienz vorzeitig abgebrochen Seite 98

Zitate

- Rhinokonjunktivitis Seite 99
- Teriparatid (PTH 1-34) oder Alendronat bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO)? Seite 101
- Pharmakologische Therapie des „painful bladder“ Syndroms Seite 102

Aus der Praxis – Für die Praxis

- Die sogenannte „ASS-Resistenz“ Seite 103
- Leserbrief Betreff: „Influenzaimpfung wichtig für Ältere“ Seite 104
- Leserbrief Lupus Nephritis Seite 105

Was uns sonst noch auffiel

- Kardiale Notfälle (Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen) während der Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland Seite 105

In eigener Sache

- Trauer um Professor Dr. med. Wolfgang Dölle Seite 106
- Terminankündigung: Therapie-Symposien 2008 Seite 108

Gesundheitsprodukte: Werbung direkt für den Kunden?

Wir haben uns längst daran gewöhnt, dass uns in Anzeigen oder im Fernsehen manchmal ein netter älterer Herr, eine betagte Dame, ein fröhliches Kind oder ein kräuterkundiger Mönch ansprechen. Sie alle preisen „erprobte“ Mittel gegen allerlei gesundheitliche Gebrechen an. Obwohl bei solchen, meist der Erfahrungsmedizin entstammenden oder inzwischen oft historischen Heilmitteln der Wirksamkeitsbeweis weder erbracht wurde noch deren Unbedenklichkeit belegt ist, lassen sich Viele überreden und geben Geld für wahrscheinlich Nutzloses aus. In anderen Ländern (USA, Neuseeland) darf auch für neue, noch patentgeschützte und der Verordnung des Arztes unterstehende Medikamente geworben werden (1;2), in Europa wird eine Lockerung des Werbeverbots angestrebt). Trotz allerlei Bedenken gehen Fachleute in den USA davon aus, dass diese Direktwerbung bestehen bleibt (3). Sie kann Vorteile für den Informationsstand der Patienten mit sich bringen, aber Nachteile für das Arzt/Patienten-Verhältnis sind offensichtlich möglich (4–6). Für die Industrie eröffnet diese Werbung natürlich attraktive, für die Versicherungen aber bedenkliche Optionen. Immerhin scheint jeder in diese Werbung investierte Dollar fünfmal zurückzukommen (vgl. G. Glaeske, *pharmafacts*, 11/13.06.2008)

Bereits jetzt bieten „Gesundheitswerkstätten“ (besonders „Health Provider“ in den USA) auch in Deutschland ihre Dienste durch Werbung in der Laienpresse an. Sie empfehlen beispielsweise „Gen-Chip“-Analysen. Mit ihrer Hilfe kann man bei sich selbst, Bekannten und Verwandten (letzteres natürlich illegal) kodierte oder unter eigenem Namen eine Analyse der bekannten krankheitsrelevanten Gene durchführen lassen (7). Soll der Laie diese Optionen der Gesundheitspflege und -vorsorge wirklich wahrnehmen, oder ist diese („direct to consumer advertising“; DTCA) Werbung bedenklich

und sollte daher in Deutschland weitgehend verboten bleiben?

Hier gibt es zwei grundsätzlich divergierende Einstellungen: Die Einen meinen, die Gesundheit sei zu wichtig, um sie dem Patienten zu überlassen, der mit oberflächlichen Werbeargumenten verunsichert werden und das Vertrauen in das ärztliche Können verlieren könne. Durch geschicktes Marketing der Industrie könne zudem die Nachfrage nach teuren Innovationen und Pseudoinnovationen geweckt und verstärkt werden. Zusätzlich können dem Kunden durch unnütze, ja manchmal sogar schädliche Maßnahmen hohe Kosten entstehen. Diese Einwände sind nachvollziehbar. Natürlich ist kaum ein Patient in der Lage, die Implikationen eines defekten Gens, eines auf unerfindliche Art und Weise komponierten, über Generationen tradierten Hausmittels oder neuen Arzneimittels kompetent zu bewerten – aber welcher Arzt oder Apotheker ist dafür umfassend qualifiziert?

So gesehen, sollte man Werbung (DTCA) im Zusammenhang mit der Gesundheit des Zuhörers, -sehers oder Lesers grundsätzlich verbieten – auch für tradierte Mittel, neue diagnostische Verfahren oder neue Arzneimittel. Dieses wäre aber wohl nur ein Pyrrhussieg, denn verkleidet als Berichte von wissenschaftlichen Tagungen, von Pressekonferenzen oder in Form von beliebten Krankenhaus- und Arzt(-fernseh)serien würde aktuelles Wissen in oberflächlicher, aber verführerischer Form trotzdem an den Konsumenten herangetragen. Psychologisch geschicktes „Product Placement“ ist wahrscheinlich sogar erfolgreicher als eine klar als Anzeige oder Werbeblock im Fernsehen gekennzeichnete Kampagne – und außerdem: Was ist die juristische Handhabe, die Werbung für nicht offensichtlich gefährliche, den eigenen Körper betreffende Maßnahmen

oder Mittel zu untersagen? Auch für Nahrungs- und Genussmittel, rezeptfreie Heilmittel, Reisen und Sportgeräte, auch solche, die wahrscheinlich nicht wirken oder Nebenwirkungen aufweisen oder die mit einem erheblichem Unfallrisiko verbunden sind, darf schließlich geworben werden.

Man kann natürlich auch ganz anderer Ansicht sein und Werbung für Gesundheitsprodukte prinzipiell zulassen. Wir erwarten ja, dass der mündige Bürger in zunehmendem Umfang Verantwortung (und Kosten) für sein Wohlbefinden selbst übernimmt. Warum soll denn Laienwerbung für Produkte ohne Wirkungsbeweis und Risikoanalysen (z. B. Naturheilmittel) zugelassen werden? Warum darf Reklame für schwer interpretierbare, aber mit dem Glanz moderner Technik versehene Genomanalysen gemacht werden, während (Werbe-) Informationen über geprüfte, wirksame und nach wie vor nur vom Arzt verschreibbare Arzneimittel in der Laienwerbung verboten sind?

Die Situation ist unbefriedigend – ich vermute, für den Juristen genauso wie für den Arzt und den Konsumenten. Die forschende Industrie sieht ihre mit großem Forschungsaufwand gefundenen Wirkstoffe diskriminiert gegenüber uralten Hausmitteln (ohne Wirksamkeitsnachweis) und versucht zum Beispiel über indirekte Bewerbung durch Meinungsbildner, z. B. Sportler, die zufällig gerade ihre Gliederschmerzen mit einem neuen Mittel so behandeln konnten, dass der Sieg möglich werde, zum Erfolg zu kommen. Schließlich kann auch jetzt schon jeder Interessierte (fast) alle Informationen im Internet finden, wo eine grenzüberschreitende Zensur ohnehin nicht stattfindet. (Außer in China, wo Informationen auch im Internet der staatlichen Kontrolle unterliegen – sicher kein akzeptables Vorbild für demokratische Gesellschaften.)

Am einfachsten wäre wohl, Laienwerbung in den Medien für alle Produkte mit nachgewiesenem Nutzen oder zumindest bei belegtem Fehlen wesentlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erlauben. Für neue Arzneimittel wäre eine Karenzzeit von drei Jahren ab Zulassung zu fordern, um Langzeitergebnisse abzuwarten und den typischen initialen Begeisterungssturm genauso wie die unvermeidliche Gegenreaktion vorbeiziehen zu lassen. Die Konkurrenz wird sicher gegen überzogene, nicht haltbare Behauptungen sofort juristisch vorgehen (oft eine effektive Kontrolle), und die Hersteller wären gefordert, Belege für Unbedenklichkeit und Wirksamkeit genauso wie für Risiken auch dem Laien zugänglich zu machen. Es wäre naiv anzunehmen, dass hier nicht trotzdem ein Maximum an positiven Behauptungen produziert würde, aber eben unter kritischer Beobachtung der Konkurrenz und der skeptischen Öffentlichkeit (Presse). Diese Regeln müssten dann natürlich auch für Hausmittel, Produkte der Erfahrungsmedizin, „heilkraftige“ Geräte (z. B. zum Schutz vor schädlichen Erdstrahlen), etc. gelten. Als industrieunabhängige Kontrollorgane sollten nichtprofitorientierte Organisationen fungieren, wie z. B. die Stiftung Warentest oder die Deutsche Ärzte- oder Apothekerschaft. Diese Instanzen könnten dann jeder Werbung nach bestem Wissen und Gewissen ein Prüfsiegel erteilen respektive verweigern. Mir würde es reichen, wenn die Behauptung, bestimmte Kräuter würden z. B. Rheumaschmerzen lindern, mit dem Prüfsiegel bewertet wird: „Wirksamkeit nicht bewiesen“. Ähnliches gilt natürlich auch für „Strahlenschutzgeräte“ oder angeblich so heilsame Mineralwässer, Vitamindrinks und Kräu-

termischungen. Die gleichen Organisationen sollten (z. B. aus Abschöpfungen aus den Werbeeinnahmen der Industrie) Gesundheitsinformationszentren aufbauen, die den Konsumenten beraten und zusätzlich zur Werbung und zum Arzt oder Apotheker eine zweite Meinung (second opinion) anbieten. Ähnliche Überlegungen gibt es auch in den USA (8;9).

Literatur

1. Magrini N, Font M: Direct to consumer advertising of drugs in Europe. *BMJ* 2007; 335: 526.
2. Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB: A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med* 2007; 357: 673–681.
3. Wilkes MS, Bell RA, Kravitz RL: Direct-to-consumer prescription drug advertising: trends, impact, and implications. *Health Aff (Millwood)* 2000; 19: 110–128.
4. Gilbody S, Wilson P, Watt I: Benefits and harms of direct to consumer advertising: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 246–250.
5. Calfee JE: An assessment of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 357–360.
6. Kravitz RL, Bell RA: Direct-to-consumer advertising of prescription drugs: balancing benefits and risks, and a way forward. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 360–362.

7. Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM: Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? *N Engl J Med* 2008; 358: 105–107.

8. Findlay SD: Direct-to-consumer promotion of prescription drugs. Economic implications for patients, payers and providers. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 109–119.

9. Woloshin S, Schwartz LM, Tremmel J, Welch HG: Direct-to-consumer advertisements for prescription drugs: what are Americans being sold? *Lancet* 2001; 358: 1141–1146.

*Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune,
Erlangen-Nürnberg
brune@pharmakologie.uni-erlangen.de*

Anmerkung der Redaktion:

In unserer Zeitschrift werden bekanntlich Autorenartikel veröffentlicht – im Gegensatz zu anderen Blättern, bei denen die Autoren anonym bleiben und folglich davon auszugehen ist, dass die ganze Redaktion hinter jedem Artikel steht. Dies hier ist die Meinung *eines* unserer Mitglieder, die wir zur Diskussion stellen.

Die offizielle Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu diesem Thema finden Sie in diesem Heft (gekürzte Fassung), siehe Seite 88.

Die Langfassung finden Sie auf der Homepage der Arzneimittelkommission unter: <http://www.akdae.de/47/Archiv/2008/20080710.pdf>

FAZIT

Mit der Entdeckung der Buchdruckerkunst und der Übersetzung der Bibel in die Nationalsprachen sind wir in das Zeitalter der Informationsgesellschaft eingetreten. Alle Versuche, Wissen und Informationen zu kontrollieren, waren, wie die sozialistischen Länder erfahren mussten, nur begrenzt erfolgreich. Auf

diesem Hintergrund ist zumindest für mich der Zugang zu allen vorhandenen Informationen (soweit sie nicht direkt und überzeugend dem Staatsschutz dienen) das logische Gebot. Trotz aller Bedenken ist größtmögliche Offenheit vorzuziehen – auch Werbung direkt für den Kunden muss es geben. Die Frage ist nur,

ob es gelingen kann, sinnvolle Regeln hierfür zu definieren. Dieses müsste baldmöglichst geschehen, denn sonst überrollt uns eine Lawine, die auch durch vernünftige Regeln nicht mehr zum Stillstand gebracht werden kann.

Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Patienteninformation über Arzneimittel – Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (gekürzte Fassung)

Einleitung

In Europa ist es noch verboten, dass die pharmazeutische Industrie Patienten direkt über rezeptpflichtige Arzneimittel „informiert“.

Das von der Europäischen Kommission (Generaldirektion Unternehmen und Industrie) vorgelegte Konsultationspapier zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG über Arzneimittel-Patienteninformation plant, die in allen Mitgliedsstaaten der EU bestehenden Verbote hinsichtlich der Bewerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel dahingehend zu modifizieren, dass es zukünftig allen EU-Bürgern ermöglicht werden soll, Informationen zu Qualität, Wirkung und Zuverlässigkeit medizinischer Produkte und Behandlungen zu erhalten. Der mittels einer europäischen Richtlinie dann legalisierte Weg würde bedeuten, dass der pharmazeutische Hersteller über einen direkten Zugang zum Patienten, „Informationen“ über verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Verfügung stellen kann.

Hauptziele und vorgeschlagene Strukturen zur Überwachung und für Sanktionen

Unter strikter Beachtung des Werbeverbots für verschreibungspflichtige Arzneimittel, nach allerdings noch zu erstellenden Regeln, sollte es für die pharmazeutische Industrie möglich sein, „Informationen“ zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln über Fernseh- und Radioprogramme auszusenden, Drucksachen aktiv zu verteilen und durch „Information“ in Printmedien oder durch audiovisuelle Produkte und schriftliche Dokumente über die Heilberufe an Patienten weiter zu geben (sog. „Push-Information“; Information, die passiv - also ohne eigene Mitwirkung der Patienten –

an diese herangetragen wird); im Gegensatz dazu steht die „Pull-Information“ (Information, die aktiv vom Patienten aufgesucht oder angefordert wird).

Hierzu ist anzumerken, dass zwei Alternativen hinsichtlich der Aufsicht über die Patienteninformation angedacht sind. So könnte die Aufsicht entweder über die nationalen Gesundheitsbehörden, also unter staatlicher Kontrolle, erfolgen, oder aber die Aufsicht über die erstellte Patienteninformation obliegt der pharmazeutischen Industrie im Rahmen einer freiwilligen Selbstkontrolle durch die Pharmaverbände.

Kommentare der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Rahmen der öffentlichen Beratung der Richtlinie zur Arzneimittel-Patienteninformation

Grundsätzlich unterstützt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bemühungen, Patienten qualitätsgesichert, nach dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, unabhängig und neutral über Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Risiken sowie richtige Anwendung zu informieren. Insbesondere im Hinblick auf verschreibungspflichtige Arzneimittel hat der deutsche Gesetzgeber diese Informationspflichten Ärzten und Apothekern übertragen. Eine vergleichbare gesetzliche Zuweisung an die pharmazeutische Industrie existiert nicht. Vielmehr hat der Gesetzgeber, auch aus Gründen des Gesundheitsschutzes der Bürger, ein *umfassendes Verbot* der Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel normiert, das sich gerade auch auf sämtliche Formen der *Arzneimittelinformationen* erstreckt. Hinter diesem umfassenden Werbe- und Informationsverbot steht die

Erkenntnis, dass eine Differenzierung von Werbung einerseits und Information andererseits im Arzneimittelbereich unmöglich ist, vielmehr die Grenzen zwischen direkter Patienteninformation und Direktwerbung fließend sind und jede Werbung auch Information bzw. jede Information auch Werbung enthält.

Die primäre Rolle der pharmazeutischen Industrie im Bereich Information ist die Erstellung von qualitativ hochwertigen Gebrauchsinformationen für Fachkreise (Fachinformation) einerseits und Gebrauchsinformationen für Patienten (Packungsbeilage) andererseits. Pharmazeutische Unternehmen unterliegen der Pflicht, alle sich aus dem Arzneimittel-Überwachungssystem (Pharmakovigilanz-System) ergebenden Aufgaben wie z.B. die unverzügliche Mitteilung aller vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen an die zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten und die rasche Information der Ärzte und Apotheker zu erheblichen, neu erkannten Arzneimittelrisiken (z. B. Rote Hand Brief) korrekt zu erfüllen.

Aus Sicht der Patienten und der betroffenen Fachkreise besteht darüber hinaus auf den o. g. Gebieten weiterhin ein nachhaltiges Verbesserungsbedürfnis (Verständlichkeit von Packungsbeilagen, frühzeitige und vollständige Information über Verdachtsfälle von UAW, konsequente Erfüllung der sich aus dem „Risk Management System“ ergebenden Auflagen, rechtzeitige und adäquate Information der Fachkreise über neu erkannte, erhebliche Arzneimittelrisiken, Beendigung des „publication bias“). Die pharmazeutische Industrie sollte sich deshalb zuallererst um die umfängliche Erfüllung ihrer gesetzlichen Auflagen im Hinblick auf Fachkreise und Aufsichtsbehörden bemühen.

Schon jetzt gibt es Beispiele, dass pharmazeutische Unternehmer ihren Informationspflichten gegenüber den Fachkreisen und Aufsichtsbehörden nur unvollkommen oder sehr zögerlich nachkommen. Das Ansinnen, Werbeaussagen von Sachinformationen durch einen Kriterienkatalog unterscheiden zu wollen, halten wir für nicht durchführbar und befürchten vielmehr eine massive Aushöhlung des bestehenden Werbeverbots und die Schaffung eines Freiraums für die pharmazeutische Industrie zu ungehemmter Einflussnahme auf das Verbraucherverhalten, die Fehlinformationen, Fehlgebrauch und Missbrauch zum Schaden der Patienten zur Konsequenz hat.

Dem auch in Zusammenhang mit der öffentlichen Beratung bemühten Argument, dem „mündigen Bürger“ würde durch die bisherigen gesetzlichen Regelungen das Recht auf Information praktisch verweigert, können wir uns aus folgenden Gründen nicht anschließen.

Arzneimittel sind, anders als alltägliche Konsumgüter wie Lebensmittel, keine Erfahrungs-, sondern Vertrauensgüter, deren Qualität vom Patienten gerade nicht durch Erfahrung feststellbar ist. Entsprechend können Patienten auch nicht die Richtigkeit von Informationen = Qualitätsbeschreibungen seitens der Arzneimittelhersteller überprüfen und daher auch nicht falsche Informationen durch entsprechend geändertes Konsumverhalten sanktionieren. Damit entfällt eine ganz wesentliche Motivation für Unternehmen, richtige und vollständige Informationen zu liefern.

Patienten unterliegen einer ganzen Reihe von Rationalitätsdefiziten und laufen somit Gefahr, aus der (Über-)Fülle der Informationen falsche Schlüsse zu ziehen. Empirisch belegt ist etwa, dass Menschen nur schwer mit Wahrscheinlichkeiten umgehen können; damit ist aber die Gefahr von Fehlinterpretationen gerade bei Arzneimitteln groß, wenn es gilt die Wahrscheinlichkeiten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Heilungschancen richtig zu bewerten.

Ganz allgemein stellt sich bei einer Informationsfreiheit seitens der Unterneh-

men das Problem, dass Patienten dieses „Zuviel“ an Informationen nicht mehr verarbeiten können („information overload“), dass sie Informationen nur selektiv wahrnehmen und emotional verarbeiten und last but not least, dass auf der anderen Seite hochprofessionelle Unternehmen stehen, die all diese Irrationalitäten kennen und diese bei ihren Absatzbemühungen auch entsprechend berücksichtigen und gezielt ausnutzen können.

Welche „Schlüsselinformationen“ will die Industrie dem Patienten zusätzlich vermitteln, die sie nicht schon per Gesetz den zuständigen Aufsichtsbehörden und Fachkreisen hätte mitteilen müssen? Den Nachweis, für diese Informationen die so grundlegenden Qualitätsmerkmale wie Objektivität, wahrheitsgemäße Darstellung, Aktualität, Erkennbarkeit des Urhebers, korrekte An- bzw. Wiedergabe der Quellen, Vollständigkeit, angemessener Umfang und Verständlichkeit erfüllen zu können, ist die pharmazeutische Industrie bislang häufig schuldig geblieben.

Es gibt die begründete Befürchtung, dass es für den pharmazeutischen Hersteller einen wesentlichen Beweggrund gibt über sein Produkt direkt zu informieren bzw. zu werben, nämlich den Umsatz für seine patentierten Markenprodukte zu erhöhen.

In den USA ist Direktwerbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel seit 1997 erlaubt.

Die Investitionen der pharmazeutischen Industrie in „direct-to-consumer-advertising“ (DTCA) verzeichnet Zuwachsraten von über 20 % pro Jahr, eine Steigerungsrate doppelt so hoch wie jene für die Information der Ärzte.

Untersuchungen zeigen, dass für jeden Dollar, den eine Firma in DTCA investiert, sich der Verkaufserlös um ca. 2,2 Dollar erhöht. Die aus den USA vorliegende Evidenz zeigt somit, dass Direktwerbung zu höheren Verordnungen und Marktanteilen der beworbenen Arzneimittel führt, ohne dass es gesicherte Hinweise gibt, dass daraus positive gesundheitliche Auswirkungen des veränderten Verhaltens, ein verbessertes Arzt-Pa-

tienten-Verhältnis oder niedrigere Gesundheitsausgaben resultieren.

Die Beispiele aus den USA sollte Warnung sein, ähnliche Werbe- bzw. Informationsstrategien in Europa zuzulassen, denn sie widersprechen angesichts ihrer nur schwer zu regulierenden Auswirkungen fundamental dem Anspruch der Europäischen Kommission nach optimaler Arzneimitteltherapiesicherheit und Schutz der Bürger vor gesundheitlichen Gefahren.

Fazit und Ausblick

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) lehnt die Vorschläge der Konsultation zu Arzneimittel-Patienteninformation ab, weil deren Umsetzung die Durchführung einer rationalen Pharmakotherapie und die Patientensicherheit massiv gefährden würde.

Gleichzeitig unterstützt die AkdÄ ausdrücklich nationale Bemühungen hinsichtlich einer unabhängigen Patienteninformation, die darauf abzielen, die vorhandenen Kompetenzen und Ressourcen zu bündeln und ein konkretes Projekt zu einer unabhängigen, seriösen und konstruktiven Arzneimittelinformation für Patienten vorzulegen.

Die AkdÄ als wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer, andere ärztliche Einrichtungen der Selbstverwaltung wie die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Apothekerschaft, Verbraucherzentrale und Patientenorganisationen sowie weitere Verbände haben in diesem Zusammenhang den Bedarf für eine abgestimmte, objektive und unabhängige Patienteninformation, insbesondere zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, in Deutschland erkannt. Sie haben deshalb als gemeinsames Ziel vereinbart (Letter of Intent an die Europäische Kommission), die vorhandenen Kompetenzen zu bündeln und ein konkretes Projekt zu einer unabhängigen, seriösen und konstruktiven Arzneimittelinformation für Patienten vorzulegen.

Der Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

(AMTS) in Deutschland, herausgegeben vom Bundesministerium für Gesundheit, setzt u. a. Schwerpunkte in Bezug auf die Verbesserung der Information über Arzneimittel. So werden Maßnahmen zur Intensivierung der Kommunikation zu Arzneimittelrisiken durch die Bundesoberbehörden, zur schwerpunktorientierten Verbesserung der Fachinformationen, zur Produktkennzeichnung von

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und zur Sicherung des Zugriffs auf aktuelle Informationen (auch EDV-unterstützt) über Arzneimittel und deren Risiken ins Auge gefasst. Diese Informationen sollen über ein zentrales Arzneimittelinformationsportal zur Verfügung gestellt werden.

AkdÄ

Die originale Langfassung der Stellungnahme finden Sie auf der Homepage der AkdÄ unter: <http://www.akdae.de/47/Archiv/2008/20080710.pdf>

Therapie aktuell

Die Kombination von Simvastatin plus Ezetimib hat keinen Nutzen gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin

Seit 2002 hören und lesen wir: „Ezetrol® und Statine – better together“ oder „Ezetimib/Simvastatin – Duale Power“. Selbst Laien erfahren: „Neues »Wirkstoff-Tandem« senkt Blutfettwerte besser“ Und die Bundesoberbehörde – dem Schutz der Patienten verpflichtet – ließ sogar die fixe Kombination INEGY® zu, obwohl lediglich Studien vorlagen, die eine verstärkte Senkung von LDL-Cholesterin im Vergleich zu Simvastatin allein anzeigten. Dieses Präparat (und die freien Kombinationen) wurde flächendeckend verordnet, obwohl keine Endpunktstudie (Senkung der Inzidenz von Myokardinfarkt, Erhöhung der Überlebenszeit) oder wenigstens Surrogatendpunktstudien (z. B. Intima-Media-Dicke) vorlagen. Bisher wissen wir nicht, ob die stärkere LDL-Cholesterin-Senkung klinisch relevante Vorteile bringt!

ENHANCE – keine Wirkungssteigerung!

In die ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)-Studie (prospektiv, multizentrisch, doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert) wurden 720 Patienten (30 – 75 Jahre, etwa 51 % Männer) mit *heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie* (Komorbidität: Diabetes 1,8 %, Hypertonie 16,4 %, abgelaufener Herzinfarkt 5,6 %) einge-

geschlossen (1). 81 % der Patienten wurden schon vorher mit Statinen behandelt. Nach der Screeningphase folgte eine 6-wöchige einfach-blinde Auswaschphase mit Plazebo. Die eigentliche Studienperiode dauerte 24 Monate. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 80 mg Simvastatin plus Plazebo oder 80 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib täglich. Primärer Endpunkt war die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, sekundärer

Endpunkt die Intima-Media-Dicke der Arteria femoralis (bestimmt mittels B-Mode Ultrasonografie). Beide Parameter gelten nach Ansicht des Sponsors und der Autoren als Surrogatendpunkte für die Atherosklerose, damit auch für die Koronarsklerose und ihre Komplikationen.

Die ernüchternden Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 dargestellt. Obwohl durch die Kombinationstherapie LDL-

Tabelle 1: Ergebnisse der ENHANCE-Studie (modifiziert nach 1)

Ereignis	Simvastatin Plazebo	Simvastatin Ezetimib	p
Ausgangssituation	(n = 342)	(n = 338)	
Mittlere Intima-Media-Dicke (mm)			
Arteria carotis (6 Segmente)	0,70 ± 0,13	0,69 ± 0,13	0.64
Arteria femoralis	0,80 ± 0,39	0,77 ± 0,30	0.14
Nach 24 Monaten	(n = 320)	(n = 322)	
Mittlere Intima-Media-Dicke (mm)			
Arteria carotis (6 Segmente)	0,70 ± 0,14	0,71 ± 0,15	0.29
Arteria femoralis	0,80 ± 0,37	0,79 ± 0,33	0.16
Nebenwirkungen	(n = 363)	(n = 357)	
Total (%)	29,5	34,2	0.18
Therapieabbruch* (%)	9,4	8,1	0.56
Kardiovaskuläre Ereignisse (n)	7**	10***	
* z. B. wegen konsekutiver Erhöhung der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase oder der Kreatinkinase.			
** 1 kardiovaskulärer Tod, 2 Herzinfarkte, 1 Schlaganfall, 5 koronare Revaskularisationen.			
*** 2 kardiovaskuläre Todesfälle, 3 Herzinfarkte, 1 Schlaganfall, 6 koronare Revaskularisationen.			

Cholesteroll, Triglyceride, Apolipoprotein B und das C-reaktive Protein wesentlich stärker gesenkt wurden als durch Simvastatin allein, hatten diese Differenzen keine klinische Bedeutung. Die Intima-Media-Dicke wurde innerhalb von 24 Monaten weder durch Simvastatin noch durch die Kombination verändert. Dagegen traten unter der Kombinationstherapie numerisch mehr Nebenwirkungen auf. Eine endgültige Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse wäre aber erst nach einer umfangreicheren und länger dauernden Studie möglich. Offensichtlich bietet aber die Kombination keinen größeren Schutz als Simvastatin allein.

Die Autoren sind ein wenig ratlos wegen des negativen Ausgangs ihrer Studie. Sie hätten aber aus vielen anderen Untersuchungen wissen können, dass die Beeinflussung von Surrogatparametern (LDL-C, Triglyceride, Apo B, CRP) klinisch nicht relevant sein muss. Natürlich kann man im Nachhinein die Frage stellen, ob die Intima-Media-Dicke das geeignete Surrogat für kardiovaskuläre klinische Ereignisse war (2). Bei einem positiven Ausgang der Studie hätte darüber kaum jemand spekuliert.

Was ist nun zu empfehlen? Optimale Statindosis plus Diät plus körperliche Aktivität, gegebenenfalls Komedikation mit Nikotinsäure oder Fibraten, bei deren Unverträglichkeit allenfalls Ezetimib (2;3).

Zurückhaltung beim Einsatz von Ezetimib oder INEGY® ist also weiterhin angezeigt, solange keine Studien mit klinisch relevanten Endpunkten vorgelegt werden können.

Literatur

1. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ES et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in

familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.

2. Brown BG, Taylor AJ: Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe? *N Engl J Med* 2008; 358: 1504-1507.

3. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD: Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358: 1507-1508.

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

FAZIT

Bei heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie beeinflusst die Kombination von Simvastatin (80 mg) plus Ezetimib (10 mg) über 24 Monate den Surrogatendpunkt Intima-Media-Dicke (Arteria carotis, Arteria femoralis) ebenso wenig wie die Monotherapie mit Simvastatin, obwohl die Surrogatparameter LDL-C, Triglyceride, Apo B und CRP durch die Kombination deutlich stärker reduziert

werden. Eine breitere Anwendung von Ezetimib oder INEGY® wäre erst zu empfehlen, wenn positive Endpunktstudien (Senkung der Inzidenz von Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität) vorgelegt worden sind. Bis jetzt ist noch nicht einmal definitiv zu beurteilen, ob durch die Kombination mehr Patienten einen Schaden erleiden als durch eine Statin-Monotherapie.

Thrombozytenaggregationshemmung nach einer koronaren Stentimplantation

Koronarstents erhöhen im Vergleich zu einer Ballondilatation ohne Stent die Offenheitsrate des Gefäßes (Verhinderung von Dissektionen) und reduzieren die Restenoserate. Stents werden daher routinemäßig zur Behandlung von Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung und akuten Koronarsyndromen eingesetzt. In Deutschland erfolgt eine Stentimplantation bei etwa 80 Prozent aller Koronarinterventionen. Koronarstents bestehen zumeist aus reinem oder beschichtetem Edelmetall oder aus Kobalt-Chrom-Verbindungen, die erst nach einer vollständigen Endothelialisierung ihren thrombogenen Effekt im strömenden

Blut verlieren. Vor Abschluss einer Intima-Neubildung besteht daher die Gefahr einer akuten, subakuten oder späten Stentthrombose, die – vor allem, wenn sie nach der Entlassung auftritt – mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist. Diese Komplikation konnte durch Einführung einer „dualen“ Plättchenhemmung, das heißt durch die Kombination von ASS mit einem Thienopyridinderivat (Clopidogrelhydrogensulfat) für unbeschichtete Stents (bare metal stents, BMS) auf ca. 1 % reduziert werden. Clopidogrel ist allerdings für die Vor- und Nachbehandlung einer Stentimplantation nicht zugelassen sondern wird routinemäßig „off label“ ein-

gesetzt (1). Die Langzeit-Kombination ASS+Clopidogrel (24 Monate) erhöht das Risiko einer schweren Blutung um 0,4 – 1 % im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie (2). Daten eines großen Registers (BASKET-LATE Studie, Vergleich BMS mit DES (drug eluting stent) nach 18 Monaten) zeigen auch bei Absetzen des Clopidogrel nach > 6 Monaten Stentthrombosen in 4,9 % nach DES im Vergleich dazu 1,3 % nach BMS, andere Analysen und Register berichten jedoch geringere Inzidenzen (3–5).

Auch bei Koronarstents kann es durch Intimahyperplasie zur Bildung einer In-

Stent-Restenose kommen. Ihre Häufigkeit ist u. a. von Stent-Typ, -Länge und -Durchmesser sowie Begleiterkrankungen abhängig und liegt in der Größenordnung um 20 %. Die klinische Relevanz einer angiographisch dokumentierten In-Stent-Restenose (z. B. im Rahmen einer vom Studien-Protokoll vorgeschriebenen Kontroll-Angiographie) kann sehr unterschiedlich sein, in vielen Fällen werden durch sie weder Symptomatik noch Prognose beeinflusst. Medikamente freisetzende Koronarstents („drug-eluting stents“, DES) reduzieren durch die lokale Freisetzung proliferationshemmender Substanzen aus einer Polymer-Beschichtung (zum Beispiel Sirolimus, Pacitaxel, Everolimus) die Intimahyperplasie und vermindern wirksam das Auftreten einer Restenose. Allerdings wird gleichzeitig die Re-Endothelialisierung gehemmt. Eine Reduktion der Herzinfarkt-Inzidenz oder der Sterblichkeit im Vergleich zu BMS ist für DES nicht nachgewiesen. Eine ausführliche Darstellung der Problematik findet sich im Beitrag „Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute“ in diesem Heft auf Seite 93. Während die Dauer der Endothelialisierung bei BMS mit ca. vier Wochen relativ gesichert ist, kann der wesentlich längere Zeitraum einer kompletten Endothelbildung bei den beschichteten Stents (DES) noch nicht eindeutig definiert werden. Eine Stentthrombose nach DES-Implantation führt bei ca. 80 Prozent der Patienten zu einem Herzinfarkt, die Mortalität von späten DES-Stentthrombosen beträgt 45 % (1). Die überwiegende Zahl der Stentthrombosen tritt früh, d. h. in den ersten Wochen nach Implantation, auf. Im Unterschied zu den BMS werden für DES späte Stent-Thrombosen auch nach langen Zeiträumen (> 24 Monate) berichtet. Ihre Häufigkeit hängt von Eigenschaften des Patienten (z. B. Diabetes), der Läsion (z. B. Bifurkationen) und des Stents (Größe, Träger-Material, Polymer, Arzneimittel) ab. In den ersten Wochen nach DES ist ein vorzeitiges Absetzen einer dualen Plättchenhemmung mit einem sehr hohen (bis 30-mal höher) Risiko einer Stentthrombose assoziiert (2).

Die kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen übereinstimmend eine Auf-

sättigung mit einmalig 300 mg Clopidogrel p. o. > 6 Std. vor einem DES und 600 mg > 2 Std. vor der Implantation BMS) (1;6). Bezüglich der Dauer der Clopidogrel-Einnahme zur Vermeidung einer Stentthrombose nach einer Stentimplantation müssen BMS und DES differenziert betrachtet werden. Für BMS werden vier Wochen Clopidogrel 75 mg zusätzlich zu ASS empfohlen, es gibt aber keinen sicheren wissenschaftlichen Beleg dafür, über einen Zeitraum über vier Wochen hinaus kombiniert zu behandeln (1;6). Nach DES Implantation ist eine längere Gabe von Clopidogrel indiziert, die optimale Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung nach DES-Implantation ist allerdings unbekannt (5). Auf dem Boden der aktuellen Datenlage können nur Experten-Meinungen ausgesprochen werden. Eine unterschiedliche Empfehlung, wie zum Beispiel drei Monate für Cypher (Sirolimus beschichteter Stent) und sechs Monate für Taxus (Pacitaxel beschichteter Stent), ist wissenschaftlich nicht belegt und für die behandelnden Ärzte verwirrend, und sie birgt das Risiko einer unzureichenden Plättchen-Hemmung (2). Die deutschen und die europäischen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen nach DES Clopidogrel 75 mg + ASS für die Dauer von 6 bis 12 Monaten (1;6). Aktuellere Empfehlungen US-amerikanischer Experten legen sich auf 12 Monate fest (4). In einer Anhörung forderte die US Food and Drug Administration dringlich prospektive Untersuchungen zu diesem Thema (4). Weiterhin ist es wichtig, existierende alternative Interventionsmöglichkeiten zur Verringerung der Restenose weitergehend zu untersuchen (7).

Literatur

1. Silber S, Böhm M, Gottwick M et al.: Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. Dtsch Arztebl 2007; 103: A 2863–2868.
2. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. et al.: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2006; 113: e166–e286.
3. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al.: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2584–2591.
4. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr. et al.: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 2007; 115: 813–818.
5. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al.: Clopidogrel use and long-term

FAZIT

Die Implantation eines DES (drug eluting stent) muss bedacht und zurückhaltend erfolgen, die zugelassenen Indikationen müssen beachtet werden. Eine DES Implantation ist nur indiziert, wenn die notwendige kombinierte Gabe von Clopidogrel + ASS für 6 bis 12 Monate ununterbrochen gewährleistet ist. Wichtige Kontraindikationen für ein DES sind eine Indikation für eine Antikoagulation (z. B.

Vorhofflimmern), reduzierte Therapie-treue, Blutungsrisiko oder eine bevorstehende Operation. Auch „kleine“ operative Eingriffe müssen beachtet werden. Sowohl die Patienten als auch die weiterbehandelnden Ärzte müssen ausführlich über eine DES-Implantation und die notwendige Thrombozytenhemmung informiert sein.

clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159–168.

6. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al.: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percu-

taneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.

7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al.: Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon

catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.

Dr. med. Jan Reil
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs,
Homburg/Saar
ulrich@laufs.com

Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute

Mit viel Euphorie war die Einführung der medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stents – DES) nach den ersten Wirksamkeitsstudien an damals noch kleinen Patientenzahlen (RAVEL¹ für den Cypher-Stent, Taxus II für den Taxus-Stent) erwartet worden. Nach der Markteinführung 2002 und 2003 folgten größere Studien mit grundsätzlicher Bestätigung der ersten Ergebnisse. In Deutschland war die Verbreitung dieser neuen Produkte letztlich vor allem durch die deutlich höheren Kosten gegenüber den unbeschichteten Stents (bare metal stents – BMS) gebremst. Ein BMS kostet derzeit ca. 200 Euro, der DES ca. 800 – 1000 Euro netto. Der Einführungspreis der DES lag im Jahre 2003 bei ca. 3.000 Euro.

In Großbritannien wurden die Vorteile der DES rasch in entsprechende nationale Versorgungsleitlinien umgesetzt, in der Schweiz gab es früh eine nahezu vollständige Umstellung von BMS auf DES.

Der Titel dieses Artikels wäre vor zwei Jahren nicht mehr zeitgemäß gewesen. Erst durch die Ereignisse beim Europäischen Kardiologen Kongress 2006 in Barcelona mit den Berichten über erhöhte Stent-Thrombooseraten und damit auch Sterblichkeit kam der Vormarsch der DES ins Stocken. Später wurde die Diskussion durch die Schwedischen Registerdaten (SCAAR) mit scheinbarer Übersterblichkeit bei DES Patienten noch verstärkt, und führte zusammen mit den Ergebnissen der COURAGE-Studie tatsächlich zu einer merklichen Reduktion der interventionellen Eingriffszahlen und des DES Einsatzes in den USA.

Im Herbst 2006 kam es bereits zu einer Art „Gegenoffensive“ durch die Präsentation der Patientenbasierten Neuanalyse der Daten aus den Cypher und Taxus-Studien auf dem international größten interventionskardiologischen Kongress (TCT) in Washington mit einer günstigeren Aussage über die DES-Sicherheit, und letztlich bestätigte die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) die in den USA verfügbaren Cypher und Taxus-Stents. Im Jahr 2007 scheinen sich die Wogen weiter geglättet zu haben. Erstmals wurden jetzt einige Populations-basierte Register vorgestellt mit Hinweisen auf eine signifikante Reduktion der Mortalität durch DES im Vergleich zu BMS, beispielsweise in West-Dänemark und in Massachusetts mit mehreren Zehntausend Patienten. Ergänzt wird dies durch die aktualisierten Daten des schwedischen SCAAR-Registers mit einem Verschwinden der DES-Übersterblichkeit ab 2005 trotz größerer Gesamteinsatzzahl der DES.

Während die Schlagzeile nach dem ESC 2006 lautete: „Erhöhen DES die Sterblichkeit?“ war die Schlagzeile des TCT 2007: „Senken DES die Sterblichkeit?“ Beide Interpretationen entbehren derzeit einer zweifelsfreien Datenbasis gemessen an strengen Studienkriterien. Dies wird nicht verbessert durch die inflationäre Zahl von Metaanalysen in höchstrangigen Journalen mit häufig konträren Ergebnissen, in denen verschiedene Mixturen der verfügbaren Studien unterschiedlichster Qualität und Validität zu einem größeren Brei gemischt werden, der aber damit nicht erkenntnisreicher wird. Lobend zu erwähnen ist hier das kürzlich

veröffentlichte Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, das in einer sorgfältigen Zusammenstellung aller verfügbaren Stent-Studien eine Bewertung der aktuellen Datenlage durchgeführt hat (1).

Nach diesem Rückblick stellt sich die Frage, wo wir heute in der Bewertung der DES als medizinische Innovation stehen. Unter den vielen offenen Fragen sollen nur einige wenige herausgehoben werden, nämlich: Wer sollte einen DES erhalten? Wie lange sollte die teure kombinierte Antiaggregationstherapie erfolgen? Welche zukünftige Entwicklungen sind zu erwarten?

DES nicht für jeden Patienten

Alle Vergleichsstudien zwischen DES und BMS bestätigen unabhängig von den eingesetzten Stents, dass der relative Nutzen der DES für die Verhinderung von Re-Interventionen oder Komplikationen am größten bei komplexen Stenosen ist. Ein unkritischer Einsatz ist weder medizinisch noch ökonomisch sinnvoll (2). Der Zugewinn an Ereignisfreiheit gegenüber BMS ist bei Stentgrößen über 3,0 mm und Stentlängen unter 15 mm nicht mehr relevant, und entsprechende Läsionen (kurzstreckige Stenosen in großen Gefäßen) sollten nicht mit DES behandelt werden. Andererseits stößt der Anwender an die durch die Industrie vorgegebene oft willkürliche Grenze der offiziellen Indikationsbeschreibung der DES. Die Läsionen, für die wir uns den größten Nutzen erwarten, bestätigt durch zahlreiche nichtrandomisierte Studien,

sind meist nicht in den Zulassungsstudien enthalten gewesen. Langstreckige Läsionen, die multiple Stents erfordern würden, dürften also gemäß der „Beipackzettel“ der meisten Stents nicht behandelt werden. Das Paradoxon wird offensichtlich bei dem Indikationsgebiet chronischer Gefäßverschluss, der eindeutig als DES Indikationsbereich von der DGK empfohlen wird. Nur ein Hersteller (Taxus Stent; Boston Scientific) hat dies als zugelassene Indikation in Europa aufgenommen, nicht aber in den USA; eine randomisierte Studie existiert nicht. Dagegen ist ein chronischer Gefäßverschluss für den Cypher-Stent, von dem die bisher einzige randomisierte und erfolgreiche Studie zu dieser Indikation vorliegt, durch den Hersteller (Cordis, Johnson & Johnson) (noch) nicht freigegeben. Diese Anmerkungen sollen nicht rechtfertigen, dass in der tatsächlichen klinischen Praxis die angegebenen Indikationen der Stents nicht beachtet werden, aber folgt man den Überlegungen über zunehmender Effektivität der DES bei höherer Komplexität, besteht eine gute Rationale sich in der Mehrzahl der Fälle außerhalb der offiziellen Indikationsbereiche zu bewegen.

Medikamentöse Begleittherapie

Trotz der abgeschwächten Sicherheitsdiskussion besteht kein Zweifel über die latente Gefahr der späten Stentthrombose. Über die Inzidenz wird noch gestritten, sie dürfte aber je nach Läsions-Komplexität zwischen 0,3 und 1,0 % pro Jahr liegen. Bisher ist noch kein Rückgang innerhalb der beschränkten Nachbeobachtungszeiten erkennbar. Also muss bei der Anwendung gesichert sein, dass zumindest die erste gefährliche Phase von sechs Monaten nach der DES-Implantation durch eine verlässliche kombinierte Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel begleitet werden wird. Damit obliegt dem Kardiologen eine sorgfältige Abklärung potentieller Bedenken gegen eine solche Therapie, z. B. bevorstehende operative Eingriffe, Begleiterkrankungen etc. Auch die Notwendigkeit gleichzeitiger Antikoagulation würde in der dann notwendigen Dreifach-Therapie (Aspirin, Clopidogrel, Coumadin) zu erhöhter Blu-

tungsgefahr führen, und erfordert eine zusätzliche Abwägung.

Es muss daher bereits vor der Intervention mittels DES mit dem Patienten geklärt werden, welche Therapiemöglichkeiten und welche Optionen oder Einschränkungen bestehen, die möglicherweise gegen einen DES Einsatz sprechen, falls er indiziert wäre. An dieser Stelle soll auf die Problematik der Resistenz gegenüber ASS oder Clopidogrel nur hingewiesen werden (Die sogenannte „ASS-Resistenz“, AVP, Band 35, Ausgabe 2, März 2008, Seite 27). Ob alternative Thrombozyten-Aggregationshemmer wie das in den TIMI-38 Studien erfolgreiche Prasugrel die Situation verbessern, ist noch unklar.

Ein Teil des späten Thromboserisikos ist allerdings auch durch ungenügende Stentimplantationstechnik verursacht. Die seit vielen Jahren verfügbare Möglichkeit des intravaskulären Ultraschalls kann hier zur Kontrolle und Optimierung der Stentexpansion erfolgreich eingesetzt werden, insbesondere ist dies bei den kritischen Interventionen am ungeschützten Hauptstamm zu empfehlen.

Eine Verlängerung der Clopidogrel Einnahme über sechs Monate hinaus auf jetzt zwölf Monate, wie in den US-Empfehlungen, ist durch keine Studie überzeugend belegt, hat aber auch – bei besonders gefährdeten Patienten – Eingang in das deutsche Positionspapier gefunden (1). Eine Gabe über zwölf Monate hinaus entbehrt jeder Datengrundlage und kann nicht ernsthaft empfohlen werden. Wer eine dauerhafte ASS und Clopidogrel-Gabe wegen einer Stentimplantation vorschlägt oder für erforderlich hält, sollte diesem Patienten eher alternative Therapien wie die Bypass-Operation empfehlen.

Was bringt die Zukunft

Im Jahr 2008 werden erste Ergebnisse von Studien veröffentlicht werden, die den Einsatz der DES in einigen wichtigen Indikationsbereichen überprüfen, so etwa die HORIZONS-Studie bei akutem Infarkt, und die SYNTAX-Studie über den Vergleich mit der Bypasschirurgie bei komplexer Mehrgefäßerkrankung einsch-

ließlich von Hauptstammläsionen. Diese Resultate werden mit großem Interesse erwartet.

In der weiteren Zukunft wünscht man sich DES, die ähnlich wirksam wie die bisherigen sein sollten, aber mit einer höheren Sicherheit. Leider basiert die auf über 20 angestiegene Zahl in Europa inzwischen verfügbarer DES nicht auf einem solchen Fortschritt. Hier zeigt sich vielmehr die Schwäche des Europäischen Zulassungssystems. Die CE-Zertifizierung belegt nicht die Wirksamkeit des Produktes, sondern nur die Einhaltung produktions technischer Qualitätsmerkmale. Die wenigsten dieser Stents haben ihre Wirksamkeit in Studien belegt. Der erfolgreiche Therapieeffekt beruht auf dem Zusammenspiel von Wirkstoff in ausreichender Dosis mit adäquater Freisetzungskinetik aus einem biologisch verträglichen Träger (Polymer). Bei der Auswahl eines neuen Stents muss jeder Arzt auch bei gültiger CE-Zulassung² seine ärztliche Verantwortung dem Patienten gegenüber ausüben und nur in unzweifelhaften Studien bewährte Stents wählen. Auch die Erstattung der beschichteten Stents durch die Kostenträger sollte auf der tatsächlich belegten Wirksamkeit und nicht der CE Zulassung basieren.

Erfüllt einer der neuen Stents bisher die anfangs genannten Ziele gleicher oder sogar besserer Effektivität und höhere Sicherheit? Dies muss mit Nein beantwortet werden. Die scheinbar erhöhte Sicherheit bei etwas geringerer Wirksamkeit mit dem Zotarolimus-Stent (Endeavor; Medtronic) ist nicht belegt, und der neuere Everolimus-Stent (Promus (Boston Scientific)/Xcience V (Abbott Vascular)) hat bei erhöhter Wirksamkeit noch keine Verbesserung der Sicherheit belegen können. Insgesamt ist das Problem aller neuen Stents, dass eine ausreichende Bewertung erst nach mehr als zwei Jahren erfolgen kann, und dass wir letztlich auch die erste Stentgeneration hinsichtlich ihrer Langzeiteffekte noch nicht abschließend beurteilen können bei maximal fünf Jahren Beobachtungsdauer.

Die Frage stellt sich, ob die Kombination von Medikament mit Stent ein unab-

dingbares Wirkprinzip bleiben muss. Eine neue Entwicklung zielt auf resorbierbare Stents, bisher aber ohne überzeugende Ergebnisse. Eine weitere vielversprechende Entwicklung ist ein mit Paclitaxel-beschichteter Ballon, dessen Effekt kürzlich in mehreren kleinen, aber randomisierten Studien (PACCOCATH; PEPCAD I und II) belegt wurde. Dieses Behandlungsprinzip scheint sich bei der BMS-Stentrestenose zu bewähren (3), und möglicherweise auch als Primärtherapie in Kombination mit BMS.

Literatur

1. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al.: Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Der Kardiologe 2008; 1: 84–111.
2. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A et al.: Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. Lancet 2007; 370: 1552–1559.
3. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al.: Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. N Engl J Med 2006; 355: 2113–2124.

Univ.-Prof. Dr. med. Gerald S. Werner,
Darmstadt
gerald.werner@klinikum-darmstadt.de

1 Über die Studienakronyme können weitere Informationen aus dem Internet geholt werden.
2 CE=Communauté Européenne; franz. für „Europäische Gemeinschaft“. Jedes am europäischen Stromnetz betriebene elektrische Gerät muss eine CE-Zulassung besitzen. Das bedeutet, ALLE Elektrogeräte verfügen über die CE-Zulassung. Sie sagt nichts über die Wirksamkeit eines Gerätes aus.

Abkürzungen und Akronyme

BMS:	Konventioneller Metallstent ohne Beschichtung (bare metal stent)
COURAGE:	Studie: Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (N Engl J Med 2007; 356: 1503-16)
DES:	Medikamenten-freisetzender Stent (drug-eluting stent)
HORIZONS:	Studie: Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (Resultate erwartet Oktober 2008)
PACCOCATH:	Studie: Treatment of In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters (N Engl J Med 2006; 355: 2113-24)
PEPCAD:	Studie: PEPCAD I. The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter to Treat Small Vessel; PEPCAD II, The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease to Treat In-Stent Restenoses. Präsentiert Oktober 2007.
RAVEL:	Studie: The Initial Double-Blind Drug-Eluting Stent vs Bare-Metal Stent Study (N Engl J Med 2002; 346: 1773-80)
SCAAR:	Register: Swedish Coronary Angiography and Angioplasty registry. N Engl J Med. 2007; 356: 1009-19SYNTAX Studie: TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries. Erwartet September 2008
TIMI 38 TRITON:	Studie: A Comparison of CS-747 (Prasugrel) and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects Who Are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention (N Engl J Med 2007; 357: 2001-15)

FAZIT

Beschichtete Stents (DES) stellen einen erheblichen Fortschritt der interventionellen Kardiologie dar. Ihr Potential kommt aber nur bei komplexen Stenosen mit hoher Wiederverengungsgefahr zum Tragen. Die Notwendigkeit einer 6 – 12-monatigen Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel erfordert eine sorgfältige Abklärung vor dem

Eingriff, und gegebenenfalls die Beschränkung auf unbeschichtete Stents (BMS) oder die Koronarby-pass-Operation als Alternative. Die zunehmende Zahl der verfügbaren DES, teils ohne bewiesene Wirksamkeit, verlangt ein hohes Maß an ärztlicher Verantwortung für den kritischen Einsatz und die Aufklärung der Patienten.

Thalidomid-Abkömmling Lenalidomid wirksam bei rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom

Die Therapie des multiplen Myeloms (MM) hat in den letzten zehn Jahren tiefgreifende Veränderungen erfahren (1). Zu Beginn der Behandlung wird heute bis zum Alter von ca. 70 Jahren die Gewinnung autologer hämatopoetischer Blutzellen angestrebt und anschließend eine hoch dosierte Melphalan-Therapie (Alkeran®) mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Da auch dieses Verfahren nicht kurativ ist, sind zahlreiche neue Wirkstoffe zur Behandlung rezidivierter oder therapierefraktärer MM geprüft worden, so zum Beispiel Bortezomib (Velcade®) und Thalidomid. Zur Verminderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Thalidomid wurde Lenalidomid (Revlimid®), eine chemische Modifikation von Thalidomid, entwickelt. Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Wirkstoffs wurden nun in zwei multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien untersucht und hierzu eine Kombination von Lenalidomid mit hoch dosiertem Dexamethason gegen eine hoch dosierte Monotherapie mit Dexamethason verglichen (2;3). Die Behandlungsgruppen umfassten in beiden Studien je ca. 175 Patienten, die mediane Nachbeobachtungsdauer lag in beiden Studien bei 17 Monaten, primärer Endpunkt war jeweils die Zeit bis zum erneuten Krankheitsprogress. Eine routinemäßige Thromboseprophylaxe war nicht vorgesehen. Die Therapie wurde jeweils bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Auftreten intolerabler UAW fortgesetzt. Die Ansprechrate lag unter Lenalidomid plus Dexamethason in beiden Studien bei ca. 60 %, unter Dexamethason alleine bei ca. 20–25 %. Die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress betrug in beiden Studien ca. elf Monate unter Lenalidomid plus Dexamethason vs. fünf Monate unter Dexamethason (P-Werte jeweils < 0,001). Eine Vorbehandlung mit Thalidomid oder Bortezomib, die bei ca. 35 % bis 50 % der Pa-

tienten in beiden Studien erfolgt war, hatte keine Verschlechterung der Ansprechrate unter Lenalidomid plus Dexamethason zur Folge, und auch die Zeit bis zum Krankheitsprogress blieb bei Thalidomid-vorbehandelten Patienten nach Lenalidomid plus Dexamethason signifikant überlegen gegenüber Dexamethason alleine. Auch bei Patienten mit vorausgegangener autologer Stammzelltransplantation (ca. 55 %–60 % in beiden Studien) wurde unter Lenalidomid plus Dexamethason keine signifikant schlechtere Ansprechrate beobachtet. Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien durch die Zugabe von Lenalidomid ebenfalls signifikant verbessert, wobei nach Krankheitsprogress weitere medikamentöse Therapieoptionen eingesetzt werden konnten. Bei der Interpretation der Therapieergebnisse ist zu beachten, dass die meisten Patienten dieser Studien bereits mit Dexamethason behandelt worden waren und auf dieses Kortikosteroid nicht mehr angesprochen hatten. Die Verbesserung der Ansprechraten und des progressfreien Intervalls durch Lenalidomid ist deshalb nicht überraschend. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Form von Granulozytopenie, Thrombozytopenie und tiefen Beinvenenthrombosen waren unter Lenalidomid plus Dexamethason jeweils signifikant häufiger als unter Dexamethason alleine,

während eine schwere Neuropathie, wie sie unter Thalidomid beobachtet wird, unter Lenalidomid im Beobachtungszeitraum nur in wenigen Einzelfällen auftrat. Bei der Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder Zytostatika sollte deshalb immer eine Thromboseprophylaxe erfolgen und das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Weitere Sicherheitsmaßnahmen und ein Programm zur Risikominimierung sind für Lenalidomid, genauso wie für Thalidomid, aufgrund der möglichen teratogenen Wirkung strikt einzuhalten. Lenalidomid wird ebenso wie Bortezomib mittlerweile in Kombination mit Melphalan und/oder Dexamethason zur Primärtherapie geprüft, wobei die Dosierung von Dexamethason in Verbindung mit Lenalidomid z. T. deutlich reduziert werden konnte (4). Ein 28-Tage Behandlungszyklus (Monotherapie) mit Lenalidomid (Revlimid®) kostet etwa 7.000 Euro.

Literatur

1. Maschmeyer G, Haas A: Die Behandlung des Myeloms - heute. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 63–64.
2. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North

FAZIT

Mit Lenalidomid steht neben Bortezomib nun eine weitere, allerdings sehr teure Behandlungsoption zur Therapie rezidivierter oder therapierefraktärer multipler Myelome zur Verfügung. Die Zulassung für diese Indikation (in Kombination mit Dexamethason) ist 2007 durch die EMA erfolgt. In den nächsten Jahren wird der Stellenwert und Nutzen dieses neuen Arzneimittels im Vergleich mit an-

deren Behandlungsoptionen (z. B. Thalidomid, Bortezomib, autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie) sowohl in der primären Therapie des multiplen Myeloms als auch bei Patienten mit rezidivierter bzw. therapierefraktärer Erkrankung im Rahmen randomisierter klinischer Studien zu prüfen sein.

America. N Engl J Med 2007; 357: 2133–2142.

3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 357: 2123–2132.

4. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group.

Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology (ASCO), Chicago, 1.–5.6.2007, Abstr. Nr. LBA8025

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer,
Potsdam
gmaschmeyer@klinikumebv.de

Topiramát (Topamax®) – aktueller Stellenwert in der Alkoholentwöhnung

Topiramát ist ein Sulfamat-substituiertes D-Fruktose-Derivat mit antiepileptischer Aktivität. Es ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Topamax® als Migräne-prophylaktikum (Tagesdosis 25–100 mg) sowie zur Behandlung bestimmter Epilepsie-Formen (Tagesdosis 25–500 mg) zugelassen. Der Preis für eine 200 mg-Filmtablette liegt derzeit bei rund fünf Euro. Eine Zulassung zur Behandlung der Alkoholkrankheit liegt derzeit nicht vor.

Über GABA-mimetische und Glutamat-antagonistische Mechanismen soll Topiramát die mesokortikolimbische Dopaminfreisetzung indirekt hemmen und damit die angenehmen, belohnenden Alkoholeffekte antagonisieren (1–3).

Bereits 2003 hatte eine monozentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte, zwölfwöchige Studie bei 150 alkoholabhängigen Männern und Frauen ergeben, dass Topiramát in der Alkoholentwöhnung wirksamer ist als Plazebo (4). Die Höchstdosis von 300 mg/Tag Topiramát wurde in der achten Studienwoche erreicht.

Eine an 17 Zentren durchgeführte doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 371 Alkoholabhängigen (Topiramát: n = 183; Plazebo: n = 188), die die obigen Ergebnisse (4) im Wesentlichen bestätigte, wurde kürzlich von einer teilweise gleichen Autorengruppe publiziert (5). In der vom Hersteller von Topiramát finanzierten Studie mit 14-wöchigem Beobachtungszeitraum wurde die Höchstdosis von 300 mg/Tag Topiramát in der sechsten Studienwoche erreicht; die mittlere Topiramát-Dosis lag bei 171,4 mg/Tag. Eingeschlossen

wurden 18- bis 65-jährige Patienten, die mehr als 35 Standard-Drinks pro Woche (ca. 10,5 Liter Bier bzw. 4 Liter Wein) konsumierten (Frauen jeweils 80 % der angegebenen Mengen) und die eine Langzeitabstinenz anstrebten. Der primäre Zielparameter bestand aus sogenannten „heavy drinking days“, definiert als ein Tageskonsum von umgerechnet ca. $\geq 1,5$ Liter Bier bzw. $\geq 0,6$ Liter Wein (Frauen jeweils 80 %).

Es wurden zwei Arten von Auswertungen vorgenommen. In der *Intention to treat*-Auswertung (ITT) wurden Dropouts (Topiramát: n = 71; Plazebo: n = 44) so ausgewertet, wie wenn sie nach Ausscheiden aus der Studie die gleichen Trinkgewohnheiten wie vor Studienbeginn aufwiesen. Über 14 Wochen führte Topiramát zu einer Senkung der heavy drinking days von 81,91 % ($\pm 20,04$ %; Mittelwert \pm Standardabweichung) auf 43,81 % ($\pm 40,43$ %), während Plazebo diesen Anteil lediglich von 81,97 % ($\pm 19,92$ %) auf 51,76 % ($\pm 37,43$ %) senkte. Der mittlere Unterschied zwischen den Studienarmen lag bei 8,44 % (95 % CI: 3,07 % – 13,80 %) zugunsten von Topiramát und war ab der vierten Studienwoche signifikant ($p = 0,002$). Auch bezüglich sekundärer Zielparameter war Topiramát wirksamer als Plazebo: Im Mittel wurde der Anteil der abstinenten Tage um 7,68 % (95 % CI: 2,87–12,49; $p = 0,002$) erhöht, die Anzahl der Drinks pro Trinktag um 0,88 (95 % CI: 0,25 – 1,51; $p = 0,006$) vermindert und die GammaGT-Aktivität im Plasma gesenkt ($p < 0,001$).

Bei der *Per-protocol*-Auswertung, in die nur die „Completers“ (Topiramát: n = 112;

Plazebo: n = 144) eingingen, war der Unterschied zwischen Topiramát und Plazebo erwartungsgemäß deutlicher ($p < 0,001$ für alle vier o. g. Zielparameter) als in der ITT-Auswertung.

Für den Zielparameter, eine kontinuierliche Abstinenz von mindestens vier Wochen zu erreichen, errechnet sich für Topiramát im Vergleich zu Plazebo eine NNT (number needed to treat) von neun Patienten über 14 Wochen. Für kontinuierliches Trinken unterhalb der Schwelle für heavy drinking liegt die NNT bei sieben Patienten über 14 Wochen.

Die durchgeführten statistischen Tests zeigen zwar statistisch signifikante Ergebnisse; ob jedoch der praktische Nutzen von Topiramát auch klinisch relevant ist, muss derzeit zurückhaltend bewertet werden.

Ein Einfluss des Alters auf die Effektivität der Topiramát-Behandlung wurde nicht festgestellt; eine Korrelation mit genetischen oder anderen Biomarkern wurde nicht durchgeführt.

Nachteilig für die Topiramát-Behandlung ist der hohe Anteil von Therapieabbrüchern (34 von 183; 18,6 %) aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Vergleich zur Plazebogruppe (8 von 188; 4,3 %) ($p < 0,001$). Die häufigsten UAW waren Parästhesien (50,8 % versus 10,6 % unter Plazebo), Geschmacksstörungen (23,0 % versus 4,8 %), Appetitlosigkeit (19,7 % versus 6,9 %) und Konzentrationsstörungen (14,8 % versus 3,2 %), außerdem Nervosität, Schwindel und Juckreiz (5). Allein die Tatsache, dass

UAW unter Topiramat sehr häufig sind, kann teilweise zu einer „Entblindung“ führen mit der Folge, dass die Patienten mit vermuteter Verum-Behandlung eher ihren Trinkkonsum reduzieren. Der Aussage der Autoren, dass Topiramat gut verträglich sei, können wir angesichts der über 14 Wochen beobachteten UAW und der hohen Anzahl von Therapieabbrüchen nicht zustimmen.

Bezüglich der Wirksamkeit von Topiramat wäre entscheidend, welcher Anteil der Patienten nach welchem Zeitintervall nach Absetzen wieder rückfällig wird. Diese Frage kann durch die Studie von Johnson et al. (5) nicht beantwortet werden, da kein Follow-up durchgeführt wurde. Fraglich ist außerdem die Übertragbarkeit auf breite Patientenkollektive, die möglicherweise in einem schlechteren Gesundheitszustand sind als gesündere Studienpatienten (5). Darüber hinaus fehlen bislang Studien, in denen niedrigere und dadurch eventuell besser verträgliche Topiramat-Dosen untersucht worden sind – und dies auch über längere Zeiträume hinweg.

Bei Alkoholabhängigkeit stellen Acamprosat (Campral®), Disulfiram (Antabus®) und Naltrexon (Nemexin®) weitere Therapieoptionen dar, wobei letzteres in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen ist (2). Im Gegensatz zu Topiramat, welches an *trinkende* Alkoholabhängige verabreicht werden soll, werden jene Substanzen lediglich zur Rückfallprophylaxe während oder nach dem akuten Entzug empfohlen. Die therapeutische Wirksamkeit ist allerdings nur für Naltrexon und Acamprosat hinreichend gut belegt.

Bezüglich der Rückfallprophylaxe war Topiramat in einer unverblindeten Vergleichsstudie gegenüber Disulfiram unterlegen: Unter Topiramat war die Abstinenzdauer kürzer und die Rückfallquote höher als unter Disulfiram (6).

Ein suchtmedizinisches Behandlungskonzept beinhaltet neben pharmakologischen Maßnahmen üblicherweise psychotherapeutische/psychosoziale Maßnahmen zur Entwöhnungsbehandlung und Abstinenzaufrichterhaltung (2). Inwieweit die Alkoholentwöhnung durch den zusätzlichen Einsatz von Topiramat innerhalb dieses Rahmens verbessert werden kann, muss noch durch methodisch hochwertige Studien untersucht werden.

Literatur

1. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al.: Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S17–S20.
2. Diehl A, Mann K: [Pharmacological relapse prevention in alcohol and tobacco dependence]. *Internist (Berl)* 2007; 48: 79–8.
3. Johnson BA: Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005; 19: 873–896.
4. Johnson BA, it-Daoud N, Bowden CL et al.: Oral topiramate for treatment of al-

cohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677–1685.

5. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA et al.: Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641–1651.

6. De Sousa AA, De SJ, Kapoor H: An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34: 460–463.

Dr. med. Richard Fux

PD Dr. med. Klaus Mörike

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Tübingen

sekretariat.akp@med.uni-tuebingen.de

FAZIT

Das Reserve-Antiepileptikum Topiramat, Topamax®, über 14 Wochen verabreicht, Maximaldosis: 300 mg/Tag scheint eine Option zur Senkung des Alkoholkonsums bei trinkenden Alkoholabhängigen zu sein. Die klinische Relevanz der gegenüber Placebo höheren Wirksamkeit ist derzeit nicht abschließend beurteilbar. Risikopopulationen sind nicht ausreichend charakterisiert, Langzeitdaten – insbesondere bezüglich des Rückfalls nach Absetzen von Topiramat – fehlen bislang. Limitierend für den breiten Einsatz sind die eingeschränkte Verträglichkeit sowie hohe Therapiekosten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dronedaron-Studie bei schwerer Herzinsuffizienz vorzeitig abgebrochen

Wir berichteten in AVP über Dronedaron (1) und gaben der Hoffnung Ausdruck, dass dieses neue Pharmakon die Wirkung

von Amiodaron habe, aber besser verträglich sei. Nun erscheint eine Arbeit (2), die diese Hoffnung – jedenfalls für Herz-

insuffiziente – zunichte macht. Untersucht wurden Patienten mit einer Herzinsuffizienz III oder IV der Klassifikation

der New York Heart Association. Es erhielten 310 Patienten Dronedaron und 317 Plazebo. Während einer mittleren Beobachtungsdauer von zwei Monaten verstarben in der Verumgruppe 25 Patienten, in der Plazebogruppe 12. Die Studie wurde daher abgebrochen. Die Autoren vermuten, dass Dronedaron direkt die Herzinsuffizienz negativ beeinflusst. Ob die Substanz bei Patienten ohne oder mit

einem niedrigeren Grad von Herzinsuffizienz Nutzen bringt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Entsprechende Studien laufen.

Literatur

1. Meyer FP: Wird es in absehbarer Zeit eine Alternative zu Amiodaron geben? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 55.

2. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al.: Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.

Hö

Zitate

Rhinokonjunktivitis

Aktuell erschien im *British Medical Journal* eine lesenswerte Übersichtsarbeit über allergische Rhinokonjunktivitis bei Kindern (1). Bedeutung gewinnt die Arbeit insbesondere, da sich die **Prävalenz** dieser Erkrankung innerhalb der letzten 20 Jahre ca. verdoppelt hat. Rhinitis findet sich in unterschiedlichen Ländern bei 0,8 – 14,9 % der 6 bis 7 Jährigen und bei 1,4 – 39,7 % der 13 bis 14 Jährigen. Umweltfaktoren und Lebensumstände werden für die stark variierende Prävalenz in unterschiedlichen Ländern verantwortlich gemacht. Gut dokumentiert ist, dass die Lebensqualität durch die allergische Rhinokonjunktivitis fühlbar eingeschränkt wird. Ein deutliches Risiko für Patienten besteht durch häufige Koinzidenz mit anderen atopischen Erkrankungen (allergisches Asthma und atopisches Ekzem) aber auch chronischer Sinusitis und Otitis media.

Unter den Innenraumallergenen nehmen Hausstaubmilben und Tierhaare eine dominante Stellung ein, als saisonale Allergene fungieren hauptsächlich Gräser- und Baumpollen. Hervorgehoben wird, dass circa 40 % der Kinder mit chronischen nasalen und okulären Symptomen unter einer nicht-allergischen Rhinokonjunktivitis leiden. Diagnose und Behandlung der allergischen und der nicht-allergischen Rhinokonjunktivitis sind aber vielfach gleich. Die Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis sind nicht spezifisch, die Unterscheidung insbesondere zu viralen Infekten basiert auf der

Dauer der Erkrankung. Differentialdiagnostisch muss auch an mechanische Ursachen wie adenoide Vegetationen, Fremdkörper, Septumdeviation, Polypen etc. gedacht werden.

Neben der Anamnese gehören Hauttests mit Allergenen und/oder der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Hausstaubmilbe, Tierallergene, Gräser- und Baumpollen zur Basisdiagnostik. Weiterführende Untersuchungen einschließlich NNH-CT und nasale Endoskopie werden nur in speziellen Fällen als notwendig angesehen. Nicht-Spezialisten wird empfohlen, Kinder mit ausgeprägteren Symptomen, insbesondere bei frustrierender Pharmakotherapie, Komplikationen oder bei Indikation zur Immuntherapie einem Spezialisten (in Deutschland Zusatzbezeichnung Allergologie) vorzustellen.

Im Weiteren widmet sich die Arbeit (1) der **Behandlung** der allergischen Rhinokonjunktivitis im Kindesalter. Unzweifelhaft ist eine komplette Allergenexposition prophylaxe effektiv, ist aber nur für wenige Allergene durchführbar. Nicht gut belegt ist, wie wirksam eine partielle Allergenreduktion auch zu einer Reduktion von Symptomen führt. Studien haben gezeigt, dass die Reduktion von Milben-, Tier- und Küchenschabenallergenen Asthmasymptome günstig beeinflusst. Für die allergische Rhinokonjunktivitis ist die Datenlage nicht ausreichend. In einer größeren Studie konnte durch 30 %ige

Milbenallergenreduktion die allergische Rhinitis nicht signifikant beeinflusst werden.

Die Studienlage zur medikamentösen Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Kindern ist ebenfalls nicht ausreichend, die vorliegende Arbeit beschreibt daher das prinzipielle therapeutische Vorgehen bei Erwachsenen und empfiehlt ein gleichartiges Vorgehen bei Kindern.

Der Schweregrad der Erkrankung wird nach der ARIA-Klassifikation¹ in milde und moderate bis schwere intermittierende oder persistierende Rhinokonjunktivitis unterteilt. Die Therapieempfehlungen, die ursprünglich für Erwachsene publiziert worden sind (2) gibt Abb. 1 wieder. Präferiert wird die Anwendung von nasalen Kortikosteroiden und Antihistaminika. Wenig empfohlen wird Cromoglicinsäure (z. B. Intal®, Generika), da die Wirksamkeit gering ist und eine mehrfach tägliche Anwendung notwendig ist. Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast, Singulair®) sind wirksam, werden aber aufgrund der Kosten und der fehlenden Daten über Langzeiteffekte für diese Erkrankung nicht empfohlen. Omalizumab (Xolair®) ist wirksam, die Therapie ist sehr teuer und bislang für die Be-

¹ ARIA (= Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Mild: unbeeinträchtigter Schlaf, normale tägliche Aktivität, normaler Schulbesuch. Mäßig bis schwer: gestörter Schlaf, gestörter Tagesablauf, Probleme beim Schulbesuch.

handlung der Rhinokonjunktivitis nicht zugelassen.

Zu den Empfehlungen ist anzumerken, dass die hohe Wirksamkeit nasaler Kortikosteroide und deren Überlegenheit gegenüber Antihistaminika gut belegt sind. Zu beachten ist, dass die meisten modernen nasalen Kortikosteroide in Deutschland für die Behandlung von Kindern unter sechs Jahren nicht zugelassen sind. Für ältere Kortikosteroide sind Nebenwirkungen wie Wachstumsverzögerung beschrieben worden. In Deutschland werden vielfach Antihistaminika als first-line-Medikamente bei allergischer Rhinokonjunktivitis eingesetzt. Für die primär behinderte Nasenatmung sind diese Medikamente aber wenig wirksam, so dass hier die primäre Verwendung topischer Kortikosteroide auf jeden Fall gerechtfertigt ist. Nicht-allergische Ursachen einer Rhinitis müssen frühzeitig differenzialdiagnostisch Beachtung finden und sollten nicht nur bei Therapieversagen in Betracht gezogen werden.

Die Wirksamkeit der subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT) mit Aeroallergenen ist gut belegt und soll nach den bei uns gültigen Leitlinien in einem frühen Erkrankungsstadium bei mittelgradiger und schwergradiger allergischer

Rhinokonjunktivitis eingeleitet werden. In Übereinstimmung mit der aktuellen Übersicht (1) ist die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Kindern bislang kaum belegt, und sollte nach den aktuellen Empfehlungen bei Kindern nur in klinischen Studien erfolgen (3).

Vasokonstringenzen sollten wegen der Gefahr der Gewöhnung und Abusus nur in Ausnahmefällen und nicht länger als 5 – 7 Tage angewendet werden.

Literatur

1. De Groot H, Brand PL, Fokkens WF, Berger MY: Allergic rhinoconjunctivitis in children. *BMJ* 2007; 335: 985–988.

2. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *Allergy* 2004; 59: 373–387.

3. Kleine-Tebbe J, Bachert C, Bergman KC et al.: Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. *Allergologie* 2007; 30: 378–388.

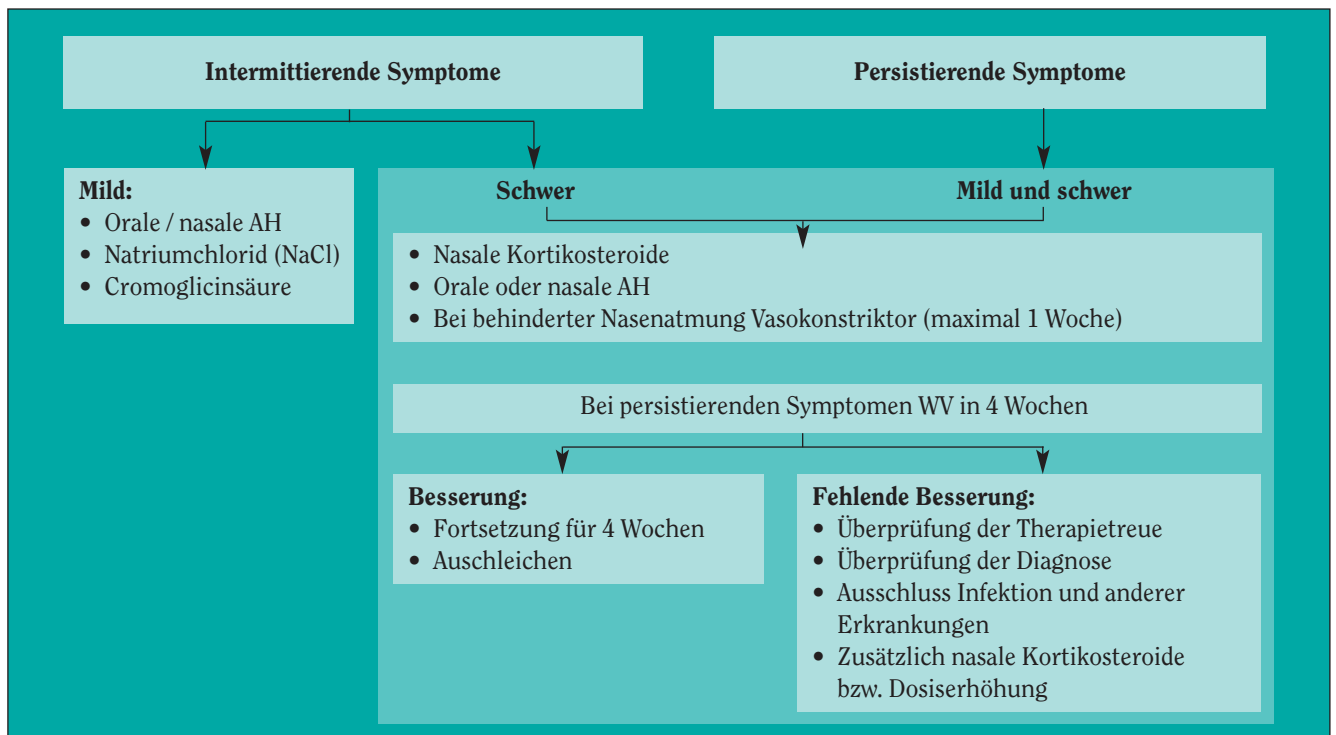
*Priv. Doz. Dr. med. R. Brehler, Münster
r.brehler@uni-muenster.de*

FAZIT

Die Datenlage ist unzureichend. In Analogie zur Therapie bei den Erwachsenen werden auch bei Kindern topische nasale Kortikosteroide und Antihistaminika als die wichtigsten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis angesehen. Aus bekannten Gründen ist dies aber bei Kindern unter sechs Jahren nur als Off-Label-Use möglich. Die spezifische Im-

muntherapie mit Allergenen, als einzige kausale Behandlungsmöglichkeit, soll bei ausgeprägteren Symptomen erwogen werden. Die sublinguale Immuntherapie ist derzeit nicht zu empfehlen. Die adäquate Therapie allergischer Erkrankungen erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pädiater, Hausarzt, Allergologen, HNO-Arzt und Pneumologen.

Abb.1: Empfohlener Algorithmus für die Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (nach (1) AH= Antihistaminika



Teriparatid (PTH 1-34) oder Alendronat bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO)?

Bei der medikamentösen Therapie der Osteoporose weisen die Antiresorptiva wie die an erster Stelle stehenden Bisphosphonate und die Knochenanbau-Stimulatoren wie z. B. Parathormon 1 – 34 (Teriparatid, Forsteo®) unterschiedliche Wirkmechanismen auf. Aus diesem Grunde sind vergleichende Studien zur Wirksamkeit nicht nur hochwillkommen, sondern geradezu überfällig. Eine aktuelle Publikation zum Thema (1) beantwortet die offenen Fragen allerdings nur partiell:

Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (zur Definition siehe unten) erhielten über 18 Monate in einer doppelblinden, randomisierten Studie entweder täglich 20 Mikrogramm Teriparatid injiziert (und bekamen täglich eine Placebo-Tablette anstatt Alendronat; z. B. Fosamax®, Generika) oder nahmen täglich oral als Verum 10 mg Alendronat ein (und erhielten täglich eine Placebo-Injektion anstatt Teriparatid). Jeder Therapiearm begann mit 214 Patienten, nach 18 Monaten waren es zur Auswertung unter Teriparatid 150, unter Alendronat 144 (kein relevanter Unterschied). Bemerkenswert ist die große Zahl teilnehmender Zentren von über 70 (!) in 10 Ländern bzw. 3 Kontinenten, wodurch sich die Durchschnittszahl an Patienten pro Arm und Zentrum auf 2 bis 3 reduziert. Insgesamt handelt es sich also eine sehr aufwändige Studie.

Nach einer Therapie über 18 Monate war das Primärkriterium der Studie, die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, unter Teriparatid mit plus 7,2 % signifikant stärker angestiegen als unter Alendronat mit plus 3,7 %. Bei den Sekundärparametern stieg die Knochendichte am Messpunkt Gesamthüfte unter Teriparatid mit plus 3,8 % signifikant stärker an als unter Alendronat (plus 2,4 %). Neue vertebrale Frakturen traten mit 0,6 % unter Teriparatid signifikant seltener auf als unter Alendronat (bei 6,1 %). Nichtvertebrale Frakturen betrafen unter Teriparatid 5,6 %, unter Alendronat 3,7 %; die-

ser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,36$). Die theoretische Möglichkeit, dass die Teriparatid-Therapie für den kompakten Knochen ein gewisses Risiko darstellt, ist somit weiterhin nicht auszuschließen. Unterschiede der Knochenmarker entsprachen der Erwartung (Anstieg unter Teriparatid, Abfall unter Alendronat, ohne dass davon weiterführende Schlüsse zur Wirksamkeit abgeleitet werden können). Unter den Nebenwirkungen sind häufigere Schlafstörungen und passagere Anstiege des Serumkalziums im Teriparatid-Arm zu erwähnen.

Die Autoren schließen ihre Publikation wie folgt: „Vor dem Hintergrund der bekannten Pathophysiologie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose könnte Teriparatid als eine therapeutische Strategie für Patienten mit hohem Frakturrisiko in Betracht gezogen werden“. Damit reduzieren sie die therapeutische Entscheidung auf die nicht einfach zu bestimmende Höhe des Bruchrisikos, ohne die zeitliche Dynamik der Glukokortikoidwirkung bei den damit behandelten Patienten einzubeziehen (2) wie es demgegenüber auch schon ein erster begleitender Studienkommentar im gleichen Heft zur Überlegung empfiehlt (3). Daneben erfordert auch der Preisunterschied zwischen den beiden Prinzipien – die Tagesdosis Teriparatid (laut Rote Liste 2007: Euro 15,30) ist zehn- bis zwölf-fach teurer als die von Alendronat (Euro 1,20 bis 1,51) – eine begründete differenzierte Entscheidung bei der Medikamentenauswahl.

Bei der GIO lassen sich zwei unterschiedliche Knochenstoffwechselsituationen unterscheiden (2;3):

– Glukokortikoide sind als Dauertherapie vorgesehen und treffen auf ein noch gesundes Skelett. Ihre Gabe wird von einem individuell unterschiedlich raschen Knochenverlust (mit beschleunigtem Knochenumbau) gefolgt, der den Einsatz von *Antiresorptiva* (erste Wahl: Bisphosphonate)

rechtfertigt und notwendig macht. Eine zum Zeitpunkt des Beginns der Glukokortikoidtherapie *vorbestehende* Osteoporose erhöht die Dringlichkeit einer solchen Prävention.

– Glukokortikoide wurden bereits längere Zeit (über Monate, manchmal Jahre) verabreicht, bis das Osteoporoserisiko bzw. die manifeste GIO zutage tritt. Der Knochenstoffwechsel ist nunmehr verlangsamt, gehemmt sind vor allem die Anbauzellen (Osteoblasten). Eine *Anbau-stimulierende Therapie* ist zu überlegen. Daten zur Wirksamkeit der entsprechenden Medikamente (Fluoride, Strontiumranelat, Parathormon 1-34 bzw. 1-84) sind aber spärlich bzw. unzureichend; die Steroidosteoporose wird aber in der Roten Liste lediglich unter den Indikationen der Fluoride aufgeführt, (noch) nicht unter denen der anderen „Osteoanabolika“.

Ändert die hier referierte Arbeit dieses Szenario? In Teilaspekten: ja – jedoch ist dies immer im Einzelfall exakt zu analysieren und zu begründen. Wenn wir uns die Patienten der Arbeit von Saag et al. (1) nochmals genau anschauen, so registrieren wir, dass Glukokortikoide bereits über mindestens drei Monate eingenommen worden waren – der Median der Therapiedauer lag im Alendronat-Arm bei 1,2 Jahren (0,3 – 5,7!), im Teriparatid-Arm bei 1,5 Jahren (0,3 – 5,2). Damit ist vom Ansatz her eine bessere Effizienzerwartung für den Anbau-Stimulator in dieser Studie gegeben, und die Unterlegenheit des Bisphosphonats erstaunt weniger. Gewünscht hätte sich die praktische Medizin (auch aus ökonomischen Gründen) einen Vergleich des Teriparatid beispielsweise mit Strontiumranelat oder (noch besser) eine dreiarmlige Studie, eine Auswertung mit Bezug auf die Länge der vorausgehenden Glukokortikoidtherapie, eine Individualbetrachtung der Patienten mit Frakturen – denkbar ist jedoch auch, dass die Heterogenität der Patienten (70 Zentren) Subanalysen nicht sinnvoll erscheinen lässt.

Damit bleibt es bei der sinnvollsten Prävention der GIO, nämlich zum Zeitpunkt des Beginns der Glukokortikoidtherapie, weiterhin bei der *Bisphosphonatgabe* als erster Wahl (3;4) – im fortgeschrittenen Stadium der GIO mit dann niedrigerem Knochenanbau ist ein Stimulator zu überlegen. Teriparatid kann hier das therapeutische Angebot erweitern, wobei *Zulassungsstatus* und *Behandlungskosten* in die Überlegungen einzubeziehen sind. Dringend wünschenswert sind Daten zur Alternative Strontiumranelat.

Literatur

1. Saag KG, Shane E, Boonen S et al.: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 2028–2039.

2. Ziegler R, Kasperk C: Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment. Steroids 1998; 63: 344–348.

3. Sambrook PN: Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 2084–2086.

4. Ziegler R: Prävention/Therapie der Glukokortikoid induzierten Osteoporose (GIO): Bisphosphonat (Alendronat) wirksamer als Vitamin D-Metabolit (Alfacalcidol). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2007; 34: 84–85.

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

FAZIT

Bei der Gefahr der Entwicklung einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO) bleibt es das ärztliche Primärziel, von vorn herein eine Prävention vorzunehmen. Mittel der ersten Wahl sind hier (weiterhin) die Bisphosphonate. Je später das Risiko erkannt wird bzw. wenn sich die Osteoporose bereits manifestiert hat und im Knochenstoffwechsel die Abnahme der Osteoblastenaktivität im Vordergrund steht, ist der Einsatz eines Anbau-Stimulators zu überlegen. Die Medikamentengruppe umfasst Fluoride, Strontiumranelat und Teriparatid – für letzteres enthält die hier referierte Publikation positive Befunde. Zu beachten sind in der Praxis neben dem Zulassungsstatus auch die Therapiekosten.

Pharmakologische Therapie des „painful bladder“ Syndroms

Der Begriff „painful bladder“ Syndrom (PBS) kennzeichnet eine Ausschlussdiagnose, nachdem eine umfangreiche urologische Diagnostik (Harnsediment, Mikrobiologie, Funktions- und Provokationstests, Blasenspiegelung, Zytologien, Biopsie etc) keine anderslautende Diagnose ergeben hat. Sie ist durch drei Hauptsymptome charakterisiert: Schmerzen in Projektion auf die Harnblase bzw. das kleine Becken (pelvic pain), imperativen Harndrang (urgency) und häufiges Wasserlassen (frequency). Er subsumiert auch den Symptomenkomplex der „interstitiellen Zystitis“ (IC).

Eine aktuelle Metaanalyse der englischsprachigen Literatur (1) identifiziert 21 plazebokontrollierte, doppelblind durchgeführte Arzneimittelstudien (mit jeweils wenigstens zehn erwachsenen Patienten), aus denen Daten von insgesamt 1.470 Patienten vorliegen. Behandelt wurde entweder *systemisch* (Amitryptilin, Antibiotika, Cimetidin, Ciclosporin, Hydroxycin, L-Arginin, Pentosanpolysulfat bzw. hyperbare Oxygenierung) oder *intravesikal* durch Blasenspülungen (Bacille

Calmette Guerin (BCG), Dimethylsulfoxid (DMSO), Oxybutinin, Pentosanpolysulfat oder Resiniferatoxin). Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 15 Wochen (1–36).

Der größte klinische Nutzen (bezogen auf unterschiedliche Symptome) ergab sich für die *systemische Anwendung* von Pentosan oder eine hyperbare Oxygenierung (Reduktion des subjektiv empfundenen Schmerzes) bzw. Amitryptilin oder Oxybutinin (Besserung von frequency +/- urgency), sowie für die *intravesikale Instillation* von DMSO (frequency).

Die Interpretation der Daten ist jedoch erheblich limitiert: eine oft nur geringe Anzahl an Studienpatienten, kurze Studiendauern mit einem (zu) kurzen Follow-up, hohe Drop-out Raten, eine z. T. inadäquate Verblindung, die Verwendung von nicht-standardisierten Outcome-Parametern (self-reports !) usw. erlauben keine zuverlässige Therapieempfehlung. Insbesondere aufgrund von unscharf definierten Symptomen ist eine gepoolte Datenanalyse kaum möglich, d. h. dass ein

positiver Effekt einer Behandlung nicht direkt mit dem positiven Effekt einer anderen Behandlung verglichen werden kann.

Eine ähnlich schwierige Datenlage beschreibt eine aktuelle Cochrane Analyse, die speziell zu intravesikalen Therapien des PBS/IC durchgeführt wurde (2). Als am ehesten wirksam wurde hier eine topische Behandlung mit Oxybutinin oder mit BCG eingestuft.

Schließlich muss dem behandelnden Arzt klar sein, dass für die meisten Arzneimittel (außer für Schmerzmittel, psychotrope Medikamente und Spasmolytika, die „allgemein“ zur Symptomlinderung verordnungsfähig sind) keine spezielle Zulassung für die Indikation besteht, so dass i. d. R. ein „Off-Label-Use“ vorliegt, dessen Erstattung im Vorfeld bei den Kostenträgern und deren Verwendung haftungsrechtlich mit den Herstellern abzuklären ist. Ein Einvernehmen mit dem Arzneimittelhersteller ist auch dann herzustellen, wenn die Galenik einer verordnungsfähigen Substanz verändert wird

(z. B. bei der intravesikalen Gabe von Oxybutinin).

systematic review. Arch Intern Med 2007; 167: 1922-1929. Erratum in: Arch Intern Med 2007 Dec 10-22; 167(22): 2452.

Prof. Dr. med. D. Rohde, Darmstadt
detlef.rohde@klinikum-darmstadt.de

Literatur

1. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD et al.: Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a

2. Dawson TE, Jamison J: Intravesical treatments for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 4: CD006113.

FAZIT

Zur medikamentösen Therapie des „painful bladder“ Syndroms kann nach wie vor keine abgesicherte Empfehlung ausgesprochen werden. Einige der am besten untersuchten Therapien fallen in den Bereich des „Off-Label-Use“, so

dass Zurückhaltung bei der Verordnung im Geltungsbereich der GKV geboten ist. Die Anwendung von neurophysiologischen (Neuromodulation, TENS) oder psychologischen und übenden (Biofeedback) Verfahren ist – angesichts einer

ähnlich schwierigen Datenlage – als arzneimittelrechtlich unbedenkliche Alternative und bei Therapieversagern zu erwägen.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Die sogenannte „ASS-Resistenz“

Wir erhalten von einem unserer Leser den folgenden Brief:

In einem kürzlich erschienenen Artikel Ihrer Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“ wird zur „sogenannten ASS-Resistenz“ Stellung genommen (AVP Band 35, S. 27–29; 2008). Die Diagnose einer solchen „Resistenz“ wird aufgrund von Literaturdaten mit einer Inzidenz von 5–55 % angegeben. Es wird der Schluss gezogen, dass mit speziellen Laboruntersuchungen geprüft werden sollte, ob diese im Einzelfall vorliegt, um Patienten vor einer unnützen Gabe von ASS zu bewahren. Es werden drei Laborverfahren benannt, mit denen das geschehen könnte, wobei offenbar die Möglichkeit einer Verschickbarkeit der „Probe“ ein benennenswertes Qualitätskriterium ist.

Dazu der folgende Kommentar:

Allein die Varianz eines „Resistenz“-Ereignisses – zwischen 5–55 % – lässt den Verdacht aufkommen, dass hier

1. nicht nur verschiedene Autoren verschiedene Meinungen darüber haben, was unter einer „ASS-Resistenz“ zu verstehen ist und wie man sie am besten messen kann, sondern auch

2. Datenmaterial unterschiedlichster Qualität und Aussagekraft einer Bewertung zugrunde gelegt wird.

Immer gilt, dass die erste auszuschließende Ursache eines Therapieversagens von ASS eine unzureichende Therapie-treue ist, die keiner anspruchsvollen Laborvalidierung bedarf. Leider wurde diese in den meisten klinischen Studien, die dann Gegenstand von Metaanalysen wurden, nicht kontrolliert. In diesem Zusammenhang ist besonders darauf hinzuweisen, dass es bis heute weder ein allgemein anerkanntes Labor-Messverfahren zur Bestimmung einer „ASS-Resistenz“ gibt, noch Messgrenzen oder gar Normwerte. Mit anderen Worten: Es legt jeder Untersucher selbst fest, was er labor-technisch als „Resistenz“ ansieht. Dass es

sich hierbei um eine reine Artefaktmessung in vitro handelt, die mit der Plättchenfunktion im strömenden Blut wenig oder nichts zu tun hat, muss nicht besonders erwähnt werden.

Der pharmakologische Wirkungsmechanismus von ASS besteht in einer Hemmung der Plättchen-Thromboxan-Synthese. Daher ist die Messung der Thromboxanbildungskapazität im Serum ein logischer und relativ einfach durchzuführender Test, auch wenn dies kein in-vivo-Korrelat hat. In einer Studie (1) an 700 ASS-behandelten Patienten kommen Frelinger et al (2006) zu dem Schluss, dass ein pharmakologisches Versagen von ASS aufgrund einer unzureichenden Hemmung der Thromboxanbildung in der Größenordnung von ca. 2 % liegt. Ähnliche Befunde erhielten Gurbel et al (2007) in einer randomisierten Doppelblindstudie (2) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. Zwei weitere Befunde von Gurbel et al sind zusätzlich bemerkenswert: Eine „ASS-Resistenz“ –

wie immer definiert – ist hochgradig abhängig vom verwandten Assay, wobei die in der o. g. Arbeit aus AVP benannte Messung von Thromboxanmetaboliten im Urin und insbesondere das PFA¹-100-Messgerät besonders extreme, d. h. (zu) hohe, Werte ergeben. Die Brauchbarkeit dieser Verfahren für die Beurteilung der pharmakologischen ASS-Wirkung auf die Plättchenfunktion ist aus mehreren guten Gründen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, stark anzuzweifeln.

Abschließend noch eine Bemerkung zur Semantik, d. h. der häufig erfolgenden Gleichsetzung des Begriffes „Pharmakon“ mit „Arzneimittel“. Jeder ASS-Labortest kann nur die pharmakologische Wirkung der Substanz auf die molekulare Zielstruktur – hier die Plättchen-Cyclooxygenase-1 – messen, in der Regel anhand irgendeines Surrogatparameters. Ob ein Wirkstoff („Pharmakon“) wie ASS auch ein geeignetes Arzneimittel im Sinne des AMG darstellt, können ausschließlich klinische Studien beantworten. Für das klinische Ergebnis ist letztlich unerheblich, über welchen Mechanismus die gewünschte Wirkung zustande kommt.

¹ Plättchenfunktionanalyser

Eine Vermischung der Begriffe Pharmakon und Arzneimittel sollte daher unbedingt vermieden werden (3).

Literatur

1. Frelinger AL, III, Furman MI, Linden MD et al.: Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–2896.

2. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J et al.: Evaluation of dose-related effects of aspirin

on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115: 3156–3164.

3. Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA: Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004; 110: 1706–1708.

4. Schrör K, Hohlfeld T, Weber AA: Aspirin resistance - does it clinically matter? *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 505–510.

*Dr. rer. nat. D. Trenk, Bad Krozingen
Prof. Dr. med. K. Schrör, Düsseldorf
karsten.schroer@uni-duesseldorf.de*

FAZIT

Es gibt heute kein vernünftiges Argument, Patienten, die zur kardiovaskulären Prävention ASS einnehmen, ihnen dieses aufgrund irgendeines Labortestes mit selbstdefinierten Normwerten vorzuenthalten. Auch ist aufgrund der als Erklärung für ein Therapieversagen extrem seltenen pharmakologischen Unwirksamkeit von ASS von einer flächendeckenden Laboruntersu-

chung entschieden abzuraten: Sie bringt wenig und kostet (wahrscheinlich) viel. Die von Herrn Dr. Mondorf angeregte Einsendung einer Blut- (Plasma?) oder Urinprobe zur Diagnose einer ASS-Resistenz („Laboratory-defined aspirin resistance“) hilft nach unserer Ansicht (4) daher weder Patienten noch dem klinisch behandelnden Arzt weiter.

Leserbrief Betreff: „Influenzaimpfung wichtig für Ältere“

(AVP Band 35 Ausgabe 1, Januar 2008, Seite 17)

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Fazit des o. g. Artikels will ich hier gar nicht in Frage stellen.

Ich bin jedoch darüber irritiert, dass als Grundlage lediglich die relative Risikominderung als Odds ratio mitgeteilt wird. Die absolute Risikoreduktion und damit die NNT habe ich mit Hilfe eines Taschenrechners aus den mitgeteilten Zahlen hergeleitet. Danach müssen 483 ältere Menschen über 10 Jahre gegen Grippe geimpft werden, um einen Pneumoniebedingten Krankenhaus-Aufenthalt zu verhüten, und immerhin 122, um einen Todesfall zu verhüten. Diese Zahlen müs-

sen in einem Blatt Ihres Anspruchs veröffentlicht werden!

Mit freundlichem Gruß,

Antwort :

Sehr geehrter Herr Kollege,

Sie haben die Odds ratio, d. h. die relative Risikoquote, als nicht ausreichend für die Beschreibung einer Impfstoffwirkung bezeichnet. Anstelle dessen oder zumindest als Ergänzung haben Sie die absolute Risikoreduktion (ARR als % Placebo minus % Vakzine) und die sich daraus erchenbare Angabe der NNT (number nee-

ded to treat) ermittelt und zur Diskussion gestellt.

Bei Untersuchungen zur Schutzwirkung eines Impfstoffs handelt es sich in aller Regel um Fallkohorten- oder Fallkontrollstudien. Bei der zur Diskussion stehenden Publikation wird über eine Fallkohortenstudie berichtet.

Üblicherweise wird für die Bewertung des Studienergebnisses bei Impfungen als Effektmaß für den in einer Vierfeldtafel darstellbaren Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer Krankheit die Odds ratio benutzt. Die NNT wendet man zur Bewertung der Prüfergebnisse

von Arzneimitteln an. Bei einem solchen Arzneimittel ist ein direkter pharmakologischer Einfluss auf *andere* Menschen nicht vorhanden. Von der Wirksamkeit profitiert lediglich der *einzelne* Patient.

Bei Impfstoffen – von wenigen Ausnahmen (Tetanus) abgesehen – ist das anders. Ab einer gewissen Durchimpfungsrate oder auch Immunität nach durchgemachter Infektion findet der Erreger immer weniger empfängliche Personen, der Infektionsdruck sinkt, die interepidemischen Abstände werden größer und schließlich kann der Erreger in der Population nicht mehr zirkulieren. Geschützte Personen fungieren nicht mehr als Krankheitserbträger, so dass auch besonders empfängliche Personen (u. a. viele Trans-

plantierte, Patienten unter Chemotherapie, HIV-Patienten, Impfgegner) davon profitieren. Dieser durchaus erwünschte Effekt wird als Populations- oder Herdenimmunität (P) bezeichnet und lässt sich für jede Impfung berechnen. In diese Berechnung geht nach folgender Formel

$$P > 1 - 1:Ro$$

die Reproduktionsrate (Ro) ein. Dies ist ein Maß für die Ausbreitung eines Krankheitserregers in einer Population, und zwar die Zahl der von einem Indexfall infizierten Sekundärfälle in einer großen nicht geschützten Population. Hierbei wird unterstellt, dass die Sekundärfälle ebenfalls dieselbe Zahl von Sekundärfällen produzieren, z. B. ohne zu versterben, bevor sie anstecken.

Impfungen zielen auf die Reduktion von Morbidität und Letalität von Infektionskrankheiten. Dies wird nur durch eine hohe Impfrate erreicht, die für die einzelnen Impfungen zwischen 85 und 95 % liegen.

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

FAZIT

NNT ist ein statistisch wertvolles Effektmaß für die Wirkung eines Arzneimittels. Es eignet sich nicht bzw. nur bedingt für Impfstoffe, die neben der direkten personengebundenen Wirkung noch Auswirkungen auf die Verbreitung der Zielkrankheit haben.

Leserbrief Lupus Nephritis

Zum Artikel von Weber und Burg „Aktuelle Therapieentwicklungen beim Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) am Beispiel der Lupus-Nephritis“ (AVP, 35, Ausgabe 4, Juli 2008, Seite 71) schreibt uns Frau Dr. med. G. Schott, Internistin / Nephrologie, aus Tönisvorst:

Als Nephrologin habe ich die Ausgabe 4/2008 der AVP mit großem Interesse gelesen. Auch die Zusammenfassung über neue Therapiemöglichkeiten des Lupus

erythematodes, insbesondere der Lupus Nephritis ist sehr interessant. Ich vermisse allerdings den Hinweis, dass es sich bei der Mycophenolat-Therapie (MMF-Therapie) um eine Off-Label-Behandlung handelt. Gleiches gilt für Rituximab. Neben den üblichen Problemen einer Off-Label-Therapie bedeutet es, dass es häufig Kostenübernahmeprobleme mit den Krankenkassen gibt. Dies ist Gegenstand der Diskussion auch auf nephrologischen Kongressen und Fortbildungen. So ist der

Einsatz von MMF zur Zeit nur im Rahmen von Studien oder in Ausnahmefällen möglich. Angefügt sei, dass auch wir MMF mit Erfolg einsetzen. Wir würden uns breitere Einsatzmöglichkeiten wünschen.

Antwort der Redaktion:

Wir können der Kollegin nur zustimmen.

Hö

Was uns sonst noch auffiel

Kardiale Notfälle (Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen) während der Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland

Ob die Emotionen beim Ansehen eines Fußballspiels kardiale Notfälle hervorrufen können, wird kontrovers diskutiert. Die Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland ermöglichte es, eine großangelegte Studie (1) durchzuführen. Die Hy-

pothese war, dass es bei Spielen der deutschen Nationalmannschaft zu signifikant mehr Myokardinfarkten (STEMI (ST-segmentelevation myocardial infarction), NSTEMI oder instabile Angina pectoris) oder Herzrhythmusstörungen

kommt als in Vergleichszeiträumen. Zu diesen wurden die Jahre 2003 und 2005 sowie vier Wochen vor und drei Wochen nach der WM 2006 herangezogen. Es wurden Daten aus insgesamt ca. 4.200 Notarztprotokollen von 24 Notarztstandorten

(Kliniken, Boden- und Luftrettung) aus München und Umgebung erhoben. In die Studie eingeschlossen wurden die Patienten, die aufgrund eines kardialen Notfalls den Notarzt kontaktierten, von diesem behandelt und anschließend in eine Klinik eingewiesen wurden. In der Hauptanalyse der Studie wurde die Anzahl der kardialen Notfälle an den Tagen, an denen die deutsche Fußballnationalmannschaft spielte, mit den übrigen Tagen der WM (Tage ohne deutsche Beteiligung) und einem der Kontrollzeiträume (Sommer 2003, 2005 und 2006 ohne WM) verglichen.

Wir konnten zeigen, dass an den Tagen, an denen die deutsche Mannschaft spielte, sich das Risiko eines akuten kardialen Ereignisses um den Faktor 2.7 signifikant erhöhte. In Subanalysen der einzelnen Spieltage stellte sich heraus, dass zusätzliche kardiale Notfälle besonders häufig auftraten, wenn das Spiel der deutschen Mannschaft besonders wichtig für die Qualifikation zur nächste Runde war (s. Vorrundenspiel Deutschland - Polen im Vergleich Deutschland - Ecuador). Die größten Zunahmen zeigten sich jedoch bei den beiden sehr dramatischen Spielen (Viertelfinale: Deutschland - Argentinien, Halbfinale: Deutschland - Italien), wobei der Ausgang des Spieles (ein Spiel wurde nach Verlängerung und Elfmeterschießen gewonnen, eins verloren) weniger bedeutend für ein Stress-vermitteltes kar-

diales Ereignis zu sein scheint als die Dramatik des Spieles. Ferner traten die meisten Ereignisse in den zwei Stunden nach Spielbeginn auf, was ebenfalls für einen Zusammenhang zwischen den analysierten kardialen Notfällen und emotionalem Stress, ausgelöst durch ein Fußballspiel, spricht.

Im Gegensatz hierzu wurde an Tagen, an denen die deutsche Mannschaft nicht spielte, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten oder Rhythmusstörungen beobachtet.

Bereits bei der Fußballweltmeisterschaft 1998 war in England (2) beobachtet worden, dass bei dem Endspiel England/Argentinien vom 30.8.98, das durch Elfmeterschießen entschieden wurde (England unterlag), innerhalb von 2 Tagen nach diesem Ereignis 25 % mehr Menschen mit Herzinfarkten stationär aufgenommen als zu anderen vergleichbaren Zeiten (2;3).

Literatur

1. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S et al.: Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med* 2008; 358: 475–483.
2. Carroll D, Ebrahim S, Tilling K et al.: Admissions for myocardial infarction and

World Cup football: database survey. *BMJ* 2002; 325: 1439–1442.

3. Herzinfarkt und Fernsehfußball. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2003; 30 (4): 23.

*Dr. med. Ute Wilbert-Lampen,
München
ute.wilbert-lampen@med.uni-
muenchen.de*

FAZIT

Patienten mit schon bekannter koronarer Herzerkrankung sind bei emotionaler Belastung (hier: Ansehen einer Fußball-Übertragung im Fernsehen) besonders gefährdet. Als präventive Maßnahmen zur Risikoreduktion sollte die medikamentöse Therapie (Beta-Blocker, Thrombozyten-Aggregationshemmer, Statin) optimiert sein. Der Patient sollte ermahnt werden, gerade an diesen Tagen seine Medikamente auch regelmäßig einzunehmen. Er muss angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen wie Angina pectoris, Dyspnoe, unregelmäßige, tachykarde oder bradykarde Herzfrequenz umgehend einen Arzt aufzusuchen. Den besten Rat, sich ein solches Spiel erst gar nicht anzusehen, dürfte wohl kaum einer der Gefährdeten befolgen.

In eigener Sache

Trauer um Professor Dr. med. Wolfgang Dölle

Am 3. August 2008 verstarb in Bonn im 85. Lebensjahr Professor Dr. med. Wolfgang Dölle, ehemaliger Ärztlicher Direktor der Abteilung für Innere Medizin I der Universität Tübingen von 1972 bis 1992.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) trauert um ihren ehemaligen langjährigen stellvertretenden Vorsitzenden (1982–1993), dessen vielfältige Verdienste für die Kommission sie im Jahre 2003 mit der Er-

nennung zum Ehrenmitglied gewürdigt hat.

Professor Dölle wurde am 19.11.1923 in Berlin geboren. Nach Abitur, Wehrdienst und Medizinstudium promovierte er 1950 in Tübingen bei H. E. Bock. Dann wechselte er 1954 nach Hamburg an die 1. Medizinische Klinik zu Professor Berg und absolvierte dort seine Ausbildung zum Internisten. 1963 habilitierte sich Professor Dölle mit einem Thema über den Stoff-

wechsel bei Leberzirrhose. Chronische Lebererkrankungen waren Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit während seiner Ausbildung und sollten auch zukünftig im Mittelpunkt seines wissenschaftlichen Wirkens als Gastroenterologe stehen.

Mit seinem ehemaligen Oberarzt und späteren Chef in Marburg, Professor Martini, verband ihn eine fachlich und persönlich so befriedigende Zusammenarbeit,

dass er ihm 1963 – nach der Berufung von Martini nach Marburg – dorthin als Oberarzt folgte.

In Marburg oblag ihm an der Medizinischen Universitätsklinik eine breite ärztliche, organisatorische und hochschulpolitische Tätigkeit, über mehrere Wahlperioden auch als Prodekan.

1972 erfolgte seine Berufung als ordentlicher Professor der Abteilung für Innere Medizin I an die Medizinische Klinik der Universität Tübingen.

Seine hervorragende Fachkompetenz, sein organisatorisches Geschick, seine Unabhängigkeit und seine ausgleichende humorvolle und den Menschen zugewandte Wesensart führten schon bald zu zahlreichen Berufungen in verschiedene Funktionen und Ämter. So wurde er Anfang der 80- Jahre zum Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten gewählt und war u. a. auch Mitherausgeber der Zeitschrift DER INTERNIST.

Besonders zu würdigen ist die jahrzehntelange Tätigkeit von Herrn Professor Dölle für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wenige Jahre nach der Aufnahme als ordentliches Mitglied trat er 1976 in den erweiterten Vorstand der Arzneimittelkommission ein. Im Jahre 1981 wurde er von den Mitgliedern zum stellvertretenden Vorsitzenden der Arzneimittelkommission gewählt, ein Amt, das er bis zum Ende seiner aktiven beruflichen Tätigkeit im Jahre 1993 innehatte.

In der Zeit seiner Tätigkeit als stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ hat Professor Dölle die Arzneimittelkommission mit seinem tiefen Wissen und mit großer Umsicht im Hinblick auf die sich verändernde arzneimittelpolitische Landschaft bei der Weiterentwicklung ihrer Aufgaben unterstützt. So wurde Anfang der 80- Jahre eine der wichtigsten Einrichtungen der AkdÄ, der Ausschuss für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), gegründet. Hier werden ausgewählte Spontanmeldungen zu UAWs in einem Expertenkreis besprochen mit dem Ziel ggf. für notwendig gehaltene Maß-

nahmen zur Arzneimittelsicherheit im Deutschen Ärzteblatt als „Bekanntgabe“ zu veröffentlichen bzw. mit der Bundesoberbehörde zu diskutieren.



Professor Dölle fühlte sich stets einer rational begründeten Arzneimitteltherapie verpflichtet, die immer kritisch hinterfragte, welchen Nutzen, aber auch welche potentiellen Risiken ein Arzneimittel in sich tragen könnte. Zunehmend wurde in dieser Zeit die Arzneimittelkommission in Fragestellungen eingebunden, die sich mit der Transparenz, auch in finanzieller Hinsicht, des Arzneimittelmarktes und der Verordnung von Arzneimitteln im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung beschäftigten. Erwähnt seien hier das Projekt des Bundesarbeitsministers „Arzneimitteltransparenz und –beratung“ in Dortmund (1984–1986) und die Fertigstellung der ersten Auflage (1986) der neuen erweiterten Preisvergleichsliste (Arzneimittel-Richtlinien).

Die Tätigkeit von Herrn Professor Dölle in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft war auch ausschlaggebend dafür, dass er 1977 von der Bundesregierung als ärztlicher Sachverständiger in die Kommission zur pharmakologisch-therapeutischen und preislichen Transparenz auf dem Arzneimittelmarkt (Transparenzkommission) berufen wurde. Obwohl er an der konstituierenden Sit-

zung der Transparenzkommission in Bonn aus Krankheitsgründen nicht teilnehmen konnte, wurde er einstimmig zum Vorsitzenden dieser Kommission gewählt, so groß war das Vertrauen der unterschiedlichen Gruppierungen aus der Ärzteschaft, den Krankenkassen, der pharmazeutischen Industrie und der Apothekerschaft. Mit bewundernswertem Geschick hat er die häufig divergierenden Interessen der Kommissionsmitglieder aus den verschiedenen Bereichen des Arzneimittelmarktes erfolgreich zusammengeführt und so wesentlich dazu beigetragen, dass die Transparenzkommission die ersten objektiven Bewertungen von zahlreichen Arzneimitteln des unübersichtlichen deutschen Arzneimittelmarktes publizieren konnte. Später wurde er auch in den wissenschaftlichen Beirat des Instituts für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes berufen. Seine besonderen Leistungen in vielen Bereichen des Arzneimittelwesens sind 1982 durch die Verleihung des Bundesverdienstkreuzes 1. Klasse gewürdigt worden.

Durch seine Tätigkeit in der Transparenzkommission und im wissenschaftlichen Beirat des Instituts für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes konnte Professor Dölle seine dort gewonnenen Erfahrungen und seine speziellen klinischen Kenntnisse auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkungen in geradezu idealer Weise in die Arbeit der Arzneimittelkommission einbringen.

Arzneimittel gehörten für Herrn Professor Dölle zu den wichtigsten Instrumenten des ärztlichen Handels. Das hat er in unvergessener Weise in dem Buch „Grundlagen der Arzneimitteltherapie“ dokumentiert, das er zusammen mit zwei weiteren Mitgliedern der Arzneimittelkommission 1986 herausgegeben hat. Das Vorwort beginnt mit einem berühmten Aphorismus von Hippokrates „Das Leben ist kurz, die Kunst weit, der günstige Augenblick flüchtig, der Versuch trügerisch, die Entscheidung schwierig.“ Trotz dieser eher zurückhaltenden Einschätzung ärztlichen Handelns vertraute Professor Dölle auf die Innovationskraft der Arzneimittelforschung, wenn es gelingt, den Fortschritt mit dem Bedürfnis unserer Gesellschaft

nach Sicherheit in ein vernünftiges Gleichgewicht zu bringen. Seine Voraussage, dass unter solchen Bedingungen die Liste der durch Arzneimittel behandelbaren Krankheiten bis zum Ende des damaligen Jahrhunderts abermals um ein ansehnliches Stück wachsen würde, hat sich seitdem in vielen Bereichen der Medizin erfüllt.

Unvergessen ist dem Vorstand und der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission, wie geradlinig und unabhängig Professor Dölle sein Anliegen einer kritischen Arzneimitteltherapie konsequent und unbe-

irrt vertreten hat. Auch einen Selbstversuch in praktischer klinischer Pharmakologie scheute er nicht und erprobte an sich die NSARD-induzierte Aufhebung eines hartnäckigen Hustens, der durch ACE-Hemmer bedingt war (publiziert in AVP 1/1997, Seite 7). Gründlich, diszipliniert und verantwortungsvoll hat er in großer Bescheidenheit der Arzneimittelkommission sein profundes Fachwissen zur Verfügung gestellt. Wer ihn privat besuchte, wurde aufs Beste bewirtet, sowohl in leiblicher wie in intellektueller Hinsicht. Professor Dölle war ein überaus belesener Mann und nie ging man weg,

ohne interessante Anregungen zu breitgefächerter Lektüre, auch schöngestiger Literatur, mitzunehmen. Sein freundliches, den Menschen zugewandtes Wesen, die Ausgewogenheit und Toleranz, mit der er unterschiedliche Positionen in Diskussionen verhandelte und der Ernst, mit dem Professor Dölle zum Wohle der Patienten seine Überzeugung als Arzt vertrat, werden uns in steter dankbarer und freundlicher Erinnerung bleiben.

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

Terminankündigung: Therapie-Symposien 2008

Die AkdÄ stellt anlässlich der diesjährigen Therapie-Symposien die Neuauflagen ihrer Therapieempfehlungen zur arteriellen Hypertonie, zum Asthma bronchiale im Erwachsenenalter und zur funktionellen Dyspepsie vor. Außerdem gibt der Heidelberger Pharmakologe Professor Schwabe einen kritischen Überblick über die in diesem Jahr neu in den Markt eingeführten Wirkstoffe.

Alle Therapieempfehlungen der AkdÄ werden fachübergreifend erarbeitet. Sie versuchen auf der Grundlage klinischer Studien und ärztlicher Erfahrung vor allem ambulant tätige Kolleginnen und Kollegen medizinisch qualifizierte, aber auch industrieunabhängige Orientierung zu geben.

Die Therapie-Symposien werden in Kooperation mit den jeweiligen Ärztekammern und Kassenärztlichen Vereinigungen veranstaltet. Die Teilnahme ist **kostenlos** und wird mit bis zu **4 Punkten** zertifiziert. Referenten und Themen entnehmen Sie bitte den Programmen, die Sie auf unserer Homepage (www.akdae.de) finden.

Folgende Therapie-Symposien finden statt:

Dresden

29.10.2008
15.00–18.30 Uhr

Tagungsort:

Sächsische Landesärztekammer

Plenarsaal
Schützenhöhe 16
01099 Dresden

Köln

05.11.2008
15.00–18.30 Uhr

Tagungsort:

**Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein,
Bezirksstelle Köln**

Veranstaltungsraum E.13–15
Sedanstraße 10–16
50668 Köln

Hamburg

19.11.2008
15.00–18.00 Uhr

Tagungsort:

Ärztekammer Hamburg

Saal des Ärztehauses
Humboldtstraße 56
22083 Hamburg

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy

Prof. Dr. med. R. Lasek

alle Berlin