



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)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrental,
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 und Geschäftsführer der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzeschaft

Chefredaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler, Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Am Geusfelde 1, 51519 Odenthal,
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2007



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

Das aktuelle Thema

| | |
|---|----------|
| Medikamentöse Behandlung der Schlaflosigkeit – heute | Seite 90 |
| Neue Aspekte der Parodontitisprophylaxe | Seite 92 |
| Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung | Seite 94 |

Therapie aktuell

| | |
|---|-----------|
| Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab verbessert das Überleben beim HER ₂ -überexprimierenden Mammakarzinom | Seite 96 |
| Die Behandlung der Sinusitis | Seite 98 |
| Die akute Bronchitis | Seite 99 |
| Eindrucksvolle Erfolge der Kinderimpfung gegen Pneumokokken | Seite 101 |
| Die Behandlung der Trigeminusneuralgie – heute | Seite 103 |

Arzneimittel – kritisch betrachtet

| | |
|---|-----------|
| Knoblauch – eine unendliche Geschichte | Seite 104 |
| Sitagliptin: eine wichtige neue Therapie des Diabetes? | Seite 104 |
| Neue Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung der Imatinib-resistenten Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) Leukämien | Seite 107 |
| Wobenzym N® – ist die Wirksamkeit wirklich nachgewiesen? | Seite 108 |

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

| | |
|--|-----------|
| Antioxidantien – mehr Schaden als Nutzen | Seite 109 |
|--|-----------|

Zitate

| | |
|--|-----------|
| Fettsucht und Krebs | Seite 111 |
| Anorexia nervosa | Seite 111 |
| Morphin tötet den Schmerz, nicht den Patienten | Seite 112 |
| Beugen Statine einer Sepsis bei terminal niereninsuffizienten Patienten vor? | Seite 113 |

Aus der Praxis – Für die Praxis

| | |
|---|-----------|
| Händedesinfektionsmittel | Seite 113 |
| Antihypertensiva in der Schwangerschaft | Seite 115 |

... was uns sonst noch auffiel

| | |
|--|-----------|
| Drotrecogin alfa bei Kindern mit schwerer Sepsis nicht wirksam | Seite 116 |
| Schützt die HPV(Human Papilloma Virus)-Vakzine vor jedem Zervixkarzinom und vor anderen HPV-Tumoren? | Seite 116 |

In eigener Sache

| | |
|--|-----------|
| Georg Klempere – ein sehr fortschrittlicher Gründervater | Seite 117 |
| Terminankündigungen | Seite 120 |

Medikamentöse Behandlung der Schlaflosigkeit – heute

Die Funktionen des Schlafs beinhalten unter anderem die Förderung von neuronaler Plastizität, Gedächtniskonsolidierung, Lernvorgängen und der Integrität des Immunsystems sowie die Koordination metabolischer Prozesse. Postulierte sowie nachgewiesene Konsequenzen von Schlafstörungen sind z. B. kognitive Dysfunktionen, psychiatrische Erkrankungen (insbesondere Depressionen) und metabolische Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Ein Viertel der Normalbevölkerung klagt über chronischen (das heißt mehrfach in der Woche auftretenden), unerholsamen Schlaf. Schlafen und Wachen werden im Gehirn generiert. Die Gehirntätigkeit am Tage ist kompliziert. Warum sollte das Gehirn in der Nacht weniger komplex sein? Getrieben durch eine Flut grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in den letzten Jahren wächst das Gebiet der Schlafmedizin exponentiell. Die Schlafmedizin differenziert mittlerweile über 100 unterschiedliche Erkrankungsbilder, die Zusatzbezeichnung „Schlafmedizin“ wird derzeit durch die Länderkammern eingeführt. Dementsprechend ist es verwunderlich, dass zur Behandlung schlafbezogener Störungen nur wenige spezifische Substanzen zur Verfügung stehen.

Es stehen heute verschiedene hypnotisch wirksame Medikamentengruppen zur Verfügung, die bei Einhaltung der Grundsätze der Indikation und der Anwendungsdauer eine sichere und sehr wirksame Hilfe bei der Behandlung schlafbezogener Störungen sind. Man ist sich jedoch darüber einig, dass Hypnotika nur vorübergehend angewendet werden sollen und eine längere oder auf Dauer ausgerichtete Medikation die Ausnahme bleiben muss.

Allgemeine Therapieprinzipien

- Hauptziel in der Behandlung schlafbezogener Störungen ist die Verbesse-

rung der Tagesbefindlichkeit. Erst bei Unerholsamkeit des Schlafes besteht eine weiterführende diagnostische und therapeutische Handlungsnotwendigkeit.

- Bei Vorliegen von unerholsamem Schlaf ist nach Ursachen zu suchen. Primär sollte immer die Grunderkrankung behandelt werden.
- Hypnotika sollten möglichst nicht über einen längeren Zeitraum, das heißt für nicht mehr als vier Wochen, verordnet werden. Eine intermittierende Behandlung ist der kontinuierlichen vorzuziehen, eventuell mit Wechsel des Hypnotikums.
- Bei der so genannten „Low-dose-dependency“, das heißt einer Abhängigkeit bei Langzeiteinnahme üblicher, therapeutisch verordneter Dosen, können nach Absetzen auch über Wochen protrahiert zunehmende Entzugserscheinungen auftreten.
- Eine Kombination verschiedener Hypnotika sollte vermieden werden.
- Bei Suizidalität oder Schlafstörungen im Rahmen schwerer psychischer Erkrankungen können Hypnotika vorübergehend auch in höheren Dosen indiziert sein.
- Beachtung der „5-K-Regel“ (Arzneiverordnungen 21. Auflg. 2006, Hrsg. AkdÄ, Deutscher Ärzteverlag Köln): klare Indikation, kleinste Dosis, kürzest mögliche Behandlung, keinesfalls abrupt absetzen, Kontraindikationen beachten.

Benzodiazepinhypnotika und Non-Benzodiazepinhypnotika

Alle Substanzen dieser Gruppe binden an eine spezifische Benzodiazepinbindungsstelle des GABA_A-Rezeptors und führen so zu einer Affinitätssteigerung des Rezeptors für GABA, das heißt die i. d. R. inhibitorische Wirkung von GABA im ZNS wird verstärkt. Benzodiazepine wirken anxiolytisch, sedierend bis hypnotisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv.

Im Vergleich zu den Benzodiazepinen bestehen bei den Non-Benzodiazepinhypnotika keine grundsätzlichen qualitativen pharmakologischen Unterschiede, da beide Gruppen einen ähnlichen Angriffspunkt am GABA_A-Rezeptorkomplex haben. Die Bezeichnung „Non-Benzodiazepinhypnotika“ bezieht sich eher auf die strukturchemischen Eigenschaften und weniger auf den Wirkmechanismus.

Aus der Gruppe der Benzodiazepinhypnotika werden unter anderem Flunitrazepam, Lormetazepam und Nitrazepam verwendet. Die Vorteile der Benzodiazepinhypnotika bestehen in einer großen therapeutischen Breite sowie einer geringen Toleranzentwicklung. Die Nachteile bestehen in einem Abhängigkeitsrisiko, dem Entzugsrisiko, der so genannten Rebound-Insomnie nach plötzlichem Absetzen, der negativen Beeinflussung der Schlafarchitektur, in Hang-over-Effekten mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft sowie Muskelhypotonie und Ataxie. Dies kann insbesondere bei älteren Patienten vermehrt zu Stürzen führen. Selten sind vor allem bei älteren Patienten paradoxe Reaktionen mit gesteigerter Aktivität, Reizbarkeit und Wutreaktionen zu beobachten. Bei langfristiger Anwendung können ausgeprägte Antriebsstörungen, Initiativ- und Interessenverlust sowie mangelnde emotionale Spontanität auftreten.

Bei den Non-Benzodiazepinhypnotika wie Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon („Z-Substanzen“) werden seltener als bei den Benzodiazepinhypnotika Hang-over-Effekte und Rebound-Phänomene sowie Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklungen beobachtet. Grundsätzlich können jedoch auch diese Substanzen zu Toleranz und Abhängigkeit führen. Die übrigen Nebenwirkungen entsprechen denen der Benzodiazepinhypnotika.

Kontraindikationen bestehen in einer vorbestehenden Suchtstörung oder Abhängigkeitsgefährdung sowie in einer akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation, Myasthenia gravis und einer bekannten Überempfindlichkeit gegen die entsprechende chemische Substanzklasse.

Chloralhydrat

Angriffspunkt ist hier ebenfalls der GABA_A-Rezeptorkomplex mit Verstärkung der GABA-Wirkung. Chloralhydrat hat keine muskelrelaxierende Wirkung. Hierdurch gewinnt das Präparat einen besonderen Stellenwert bei älteren Patienten, die durch Stürze besonders gefährdet sind. Die Nachteile bestehen in einer Toleranzentwicklung, der Abhängigkeitsentwicklung und dem UAW-Profil (Magen-Darm-Störungen, psychische Beeinträchtigungen, Müdigkeit am nächsten Morgen). Insgesamt handelt es sich bei Chloralhydrat um ein Einschlafmittel, das besser nur unter stationären Bedingungen gegeben werden sollte. Bestenfalls ist es ein Mittel der zweiten Wahl.

Antihistaminika

Antihistaminika wie zum Beispiel Doxylamin und Diphenhydramin wirken vorwiegend durch ihre H₁-antihistaminerge Wirkung schlafinduzierend. An Nebenwirkungen können gastrointestinale Beschwerden, Photosensibilität oder selten Blutbildveränderungen auftreten. Insgesamt handelt es sich um eine Gruppe von Hypnotika, die eine geringere Wirksamkeit als Benzodiazepinhypnotika aufweist. Ein gewisses Abhängigkeitspotential und anticholinerge UAW sind gerade bei älteren Patienten zu beachten. Bei der Anwendung besteht die Gefahr der Überdosierung und Intoxikation in suizidaler Absicht.

Antidepressiva

Bitte vor der Verordnung den Zulassungsstatus prüfen! Nur einige Arzneimittel mit Antidepressiva wie z. B. Doxepin oder Trimiparin sind zusätzlich für die Indikation Schlafstörungen zugelassen. Ansonsten erfolgt der Einsatz als Off-Label-Use.

Die schlafinduzierende Wirkung von Antidepressiva wird vorwiegend über 5-HT₂- und H₁-antagonistische Eigenschaften, zum Teil auch über Blockade der Alpha₁-adrenergen Rezeptoren oder H₁-antihistaminerge Wirkung vermittelt.

Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften, zum Beispiel Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Mirtazapin und Trimipramin, wirken schlafinduzierend. Die Dosierung bei primärer Insomnie sollte für Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin und Trimipramin zwischen 25–100 mg/Tag liegen, für Mirtazapin bei 15 mg/Tag. Gerade Mirtazapin zeigt als „Dirty drug“¹⁾ eine sehr dosisabhängige Wirkung. Während Dosierungen um 7,5 mg histaminerg und sedierend wirken (mit der Gefahr von Tagessedierung), verbessert die serotonerge Wirkung bis 30 mg die Qualität des Schlafes mit vermehrter Erholbarkeit, die bei Dosierungen ab 45 mg aber über die zunehmende noradrenerge Wirkung reduziert wird und dann vermehrt Schlaflosigkeit induzieren kann. Bei bestehender Therapie mit einem der sedierenden Antidepressiva kann die abendliche Dosis erhöht werden, bei zusätzlicher Verordnung dieser Substanzen zu anderen Antidepressiva ist besonders auf die anticholinergen Nebenwirkungen zu achten. Bei abhängigkeitsgefährdeten Patienten sollten eher Antidepressiva oder Antipsychotika als Benzodiazepine eingesetzt werden.

Antipsychotika

Bitte vor der Verordnung den Zulassungsstatus prüfen!

Antipsychotika vermitteln ihre schlafinduzierende Wirkung ebenfalls vorwiegend über 5-HT₂- und H₁-antagonistische Eigenschaften, zum Teil auch über eine Blockade der Alpha-1-adrenergen Rezeptoren.

Initial sedierende niedrigpotente Antipsychotika, wie beispielsweise Melperon (Dosis: 25–100 mg), Pipamperon (Dosis: 20–80 mg) und Chlorprotixen (Dosis: 25–100 mg) haben eine schlafinduzierende

¹⁾ Als „Dirty drug“ bezeichnet man in der Psychiatrie nicht-spezifische Substanzen, die an unterschiedlichen Rezeptoren gleichzeitig wirken, so z. B. gleichzeitig an serotonergen und noradrenergen Rezeptoren.

rende Wirkung. Auch atypische Antipsychotika, insbesondere Olanzapin (Dosis: 2,5–10 mg) und Quetiapin (Dosis: 25–150 mg) können bei Schlafstörungen in niedriger Dosierung eingesetzt werden.

Erhalten Patienten ein Antipsychotikum nicht zur antipsychotischen Behandlung, sondern als Hypnotikum, muss immer berücksichtigt werden, dass Antipsychotika auch in niedrigen Dosen EPS (extrapyramidale Symptomatik) verursachen können. Bei den genannten Antipsychotika ist aber das Risiko bei den empfohlenen Dosierungen gering. Viele Antidepressiva und niedrigpotente Antipsychotika haben zum Teil ausgeprägte anticholinerge Eigenschaften. Vor allem bei älteren Patienten und Patienten mit organischen Vorerkrankungen kann dies unter Umständen zu erheblichen Komplikationen (unter anderem Delir, Rhythmusstörungen, Blasenfunktionsstörungen) führen.

Melatonin

Arzneimittel mit dieser Substanz sind in Deutschland derzeit nicht auf dem Markt!

Melatonin wird in der Zirbeldrüse aus Serotonin gebildet. Die Synthese schwankt in Abhängigkeit von der Tageszeit, im Verlauf der Nacht kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Sekretion von Melatonin. Die Sekretion wird über den Lichteinfall im Auge geregelt.

Melatonin führt zu einer Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus und kann bei Menschen mit einem Syndrom der verschobenen Phasenlage (Abendtyp z. B. um 18 Uhr) sicher eingesetzt werden. Melatonin verbessert die Qualität von Schlaf mit verbesserter Erholbarkeit bei Patienten mit reduziertem REM-Schlaf und REM-Schlafverhaltensstörungen. Entscheidend bei Einnahme ist der Zeitpunkt (wahrscheinlich 21 bis 23 Uhr). Dieser muss konstant eingehalten werden. Nie darf Melatonin zu wechselnden Zeitpunkten (z. B. bei wechselnden Zu-Bett-Geh-Zeiten) eingenommen werden. Absetzeffekte sind nicht bekannt. Zumeist werden Dosierungen von 0,3–5 mg vor dem

Schlafengehen gewählt. Der Einsatz ist bisher jedoch noch immer experimentell, da klinische Studien fehlen. Wir raten vom Gebrauch ab.

Phytopharmaka und Homöopathika

Im deutschsprachigen Raum werden relativ häufig Phytopharmaka als Schlafmittel verordnet. In der Regel handelt es sich dabei um Baldrian, Melisse, Hopfen, Passionsblume, Hafer sowie Kombinationen dieser Stoffe. Der genaue Wirkmechanismus ist wenig untersucht. Baldrianpräparate haben eine sedierende, weniger hypnotische Eigenschaft. Ein Abhängigkeitspotential ist nicht bekannt. Wegen geringer hypnotischer Wirkung, geringer Bioverfügbarkeit und fehlenden Therapiestudien kommen diese Präparate allenfalls bei leichten Schlafstörungen in Frage. Nach neueren Untersuchungen sind verhaltenstherapeutische Strategien manchen Hypnotika überlegen.

Literatur

Für das Manuskript verwendet:

1. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 5. Aufl.; Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.

2. Deutsche Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM): Nicht erholsamer Schlaf: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/063-001.htm>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 063/001, Stand: November 2004, zuletzt geprüft: 24. August 2007.

3. Steinberg R, Weeß H-G, Landwehr R: Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis. Bremen: Uni-Med, 2000.

www.puk-charite-shk.de
www.schlafmedizin-berlin.de

Dr. med. Uta Eichmann, Berlin
Dr. med. Dieter Kunz, Berlin
info@schlafmedizin-berlin.de

FAZIT

Schlaflosigkeit, im ICD-10 als nichtorganische Insomnie oder im DSM-IV als primäre Insomnie definiert, stellt eine der häufigsten Schlafstörungen dar. Etwa 10% der Bevölkerung leiden unter den Symptomen einer behandlungsbedürftigen Insomnie. Häufig bestehen Tendenzen zur Chronifizierung, was mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung weiterer Erkrankungen, beispielsweise einer Depression, einhergeht. Im Vordergrund der Therapie steht das ursachenorientierte Vorgehen, was bei schweren Fällen eine ausführliche und differenzierte Diagnostik zum Beispiel in einem neurologisch/psychiatrisch orientierten Schlaflabor voraussetzt. Aber auch bei sekundären Störungen können aufgrund der Ausprägung der Schlafstörung symptomatische Behandlungen mit Hypnotika oder anderen sedierenden Substanzen bis zum Greifen der kausalen Therapie vorübergehend angezeigt sein.

Neue Aspekte der Parodontitisprophylaxe

Chronische Entzündungen des Zahnhalteapparats mit progressivem Abbau des Alveolarknochens (Parodontitis) betreffen etwa 30% der erwachsenen Bevölkerung. Die Erkrankung ist mit den auf der Zahnoberfläche kolonisierenden Bakterien (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Eubacterium nodatum*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und andere) der normalen Mundflora assoziiert, die sich in Form eines Biofilms (Plaque) organisieren. Auf eine topische oder systemische antibiotische Unterdrückung dieser Pathogene im Rahmen der Parodontalbehandlung soll hier nicht weiter eingegangen werden. Traditionell gilt der frühzeitige Zahnverlust als bedeutendste Folge der Parodontitis. Die konsistent beobachteten Beziehungen zu chronischen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Diabetes mellitus und einem zu niedrigen Geburtsgewicht haben allerdings ernstere Konsequenzen

im Hinblick auf präventive Strategien. Hier sollen einige neuartige Ansätze für eine Prävention dieser Volkskrankheit vorgestellt werden.

1. Änderung des Mundhygieneverhaltens

Bakterien sind nicht allein verantwortlich für die Entstehung und Progression der Parodontitis. Entzündliche Reaktionen in der Gingiva und der Knochen- und Bindegewebsmetabolismus stehen unter genetischer Kontrolle und werden von erworbenen und verhaltensbedingten Risikofaktoren stark beeinflusst. Obwohl eine auf hohem Niveau betriebene Mundhygiene traditionell als wichtigste Voraussetzung für die Prophylaxe und Therapie dieser plaque-induzierten Erkrankung angesehen wird, müssen, wie bei allen chronischen Erkrankungen, die kausalen Aspekte wesentlich differenzierter betrachtet werden. Wichtige Ri-

sikofaktoren der Parodontitis, wie zum Beispiel das Zigarettenrauchen oder Diabetes mellitus mit den bekannten Schwierigkeiten einer effektiven Kontrolle, haben beträchtliche zusätzliche Risiken von etwa 50% bzw. 15% (siehe Tabelle 1).

Eine systematische Suche nach Studien zur tatsächlichen Bedeutung von persönlichen Mundhygienemaßnahmen für die Prävention der chronischen Parodontitis (1) ergab lediglich drei randomisierte kontrollierte Untersuchungen. In keiner konnte, bei einer Studiendauer von immerhin drei bis vier Jahren, ein statistisch signifikanter Vorteil persönlicher Mundhygienemaßnahmen für die Prävention nachgewiesen werden. Es ist unklar, ob neue randomisierte kontrollierte Studien initiiert werden sollten, da das Konzept einer allein ausschlaggebenden Rolle unzureichender Mundhygiene auf der Basis neuerer epidemiolo-

gischer Untersuchungen in Frage gestellt wird.

tegie zur Vermeidung parodontaler Destruktionen. In einer systematischen

gebnis hält sich in Grenzen. In einer systematischen Übersicht (2) war die Frage gestellt worden, wie groß der Effekt einer antiinflammatorischen Therapie bei parodontal erkrankten Patienten allein oder in Kombination mit konventioneller Therapie ist (mechanische Entfernung des Biofilms mit Scalern durch den Zahnarzt). In den sechs Studien, in denen Änderungen des alveolären Knochenniveaus untersucht worden waren, konnte einheitlich ein signifikanter Vorteil der antiinflammatorischen Therapie festgestellt werden. In neun Studien, in denen klinische Attachmentlevel als primäre Variablen untersucht worden waren, wurden dagegen keine signifikanten Vorteile der antiinflammatorischen Therapie gefunden. Keine Vorteile waren auch in acht von zehn Studien gefunden worden, in denen der Effekt auf parodontale Sondertiefen oder andere sekundäre Variablen wie gingivale Entzündung untersucht worden war. Von einer routinemäßigen systemischen Verordnung von NSAR ist aufgrund häufig auftretender Nebenwirkungen abzuraten. Die topische Anwendung in Zahnpasta und Mundspüllösungen (Ketarolac, Flurbiprofen) erscheint auf der Basis klinischer Experimente vielversprechend, obwohl kommerziell zugelassene Produkte bislang fehlen.

Triclosan, 5-Chloro-2-(2,4-dichlorphenoxy)-phenol, ist eine nichtionische, lipidlösliche, antimikrobielle Substanz mit breitem Wirkungsspektrum, die als Konservierungsmittel in Kosmetika und Seifen sowie in zahlreichen Zahnpasten und Mundspüllösungen Verwendung findet³⁾. Triclosan interferiert darüber hinaus mit dem Arachidonsäuremetabolismus. *In vitro* wird die durch IL-1 induzierte Produktion von PGE₂ gingivaler Fibroblasten unterdrückt. Die durch TNF-alpha stimulierte Expression mikrosomaler PGE-Synthase-1 wird sowohl auf mRNA als auch Proteinebene supprimiert, was eine Reduktion von PGE₂ zur Folge hat. Eine Metaanalyse von 16 kontrollierten klinischen Studien, in denen der nicht überwachte, mindestens sechsmonatige Gebrauch einer Triclosan/Copolymerhaltigen Zahnpasta untersucht worden war (3), ergab im Vergleich mit allein fluoridhaltiger Zahnpasta eine deutlichere Reduktion

Tabelle 1: Schlechte Mundhygiene als Risikofaktor für Parodontitis in Relation zu anderen Faktoren

| | vermeidbar | relatives Risiko | Prävalenz | attributables Risiko |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| Schlechte Mundhygiene | ja | 1,9 ^{a)} | 25 % ^{a)} | 18 % |
| Rauchen | ja | 2,5–6 ^{b)} | 30 % ^{d)} | 31–60 % |
| Diabetes mellitus | nein (kontrollierbar) | 2,8–3,4 ^{c)} | 8 % ^{e)} | 13–16 % |

^{a)} Haffajee et al. 1991

^{b)} American Academy of Periodontology 1999

^{c)} American Academy of Periodontology 2000

^{d)} World Health Organization 1997

^{e)} Harris et al. 1998 (NHANES III)

2. Wirtsmodulation

Parodontitis ist eine chronische Erkrankung, die weitgehend genetisch bedingt ist und deren Prävention ganz wesentlich verhaltensabhängig ist. Nach Jahrzehnten der eher frustrierenden Beschränkung auf ein zahnärztlicherseits betriebenes Mundhygienetraining stellt sich wie bei anderen chronischen Erkrankungen die Frage, inwieweit sie auf Bevölkerungsniveau oder im Einzelfall überhaupt verhütet werden kann. Hier können Erfahrungen, wie sie mit der Zahnkaries in den letzten 30 Jahren gemacht wurden, von besonderem Wert sein. Der dramatische Rückgang der Karies in allen industrialisierten Ländern geht im Wesentlichen auf die allgemeine Verfügbarkeit von Fluoriden in Zahnpasten zurück, die mit der Zahnhartsubstanz interferieren und sie für den Säureangriff der Mundbakterien widerstandsfähiger machen.

2.1 Inhibitoren der Gewebekollagenase

Die Zerstörung der Strukturen des Zahnhalteapparates im Verlauf der Parodontitis basiert unter anderem auf der exzessiven lokalen Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen von Makrophagen und Fibroblasten der Gingiva sowie einer Aktivierung von Osteoklasten zum Beispiel durch PGE₂. Die pharmakologische Unterdrückung der Gewebekollagenasen durch eine langandauernde Medikation niedrigdosierter Tetracyclin-Derivate während und nach konventioneller Therapie ist eine denkbare Stra-

Übersicht (2) war die Frage gestellt worden, inwieweit parodontal erkrankte Patienten von einer medikamentösen Steuerung der Wirtsreaktion als alleiniger Maßnahme oder in Kombination mit konventioneller Therapie profitieren. Die monatelange Verabreichung subantimikrobieller Dosen von Doxycyclinhyclat (PerioStat[®], CollaGenex Pharmaceuticals¹⁾, zweimal 20 mg/Tag für bis zu neun Monate, hatte in Verbindung mit konventioneller Therapie signifikante Vorteile gegenüber alleiniger nichtchirurgischer Therapie. Eine Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien ergab Reduktionen der parodontalen Sondertiefen von knapp unter 0,5 mm in mäßig tiefen oder tiefen parodontalen Taschen. Da nach bisherigem Kenntnisstand bei Dauermedikation niedrigdosierten Doxycyclins eine Resistenzentwicklung nicht auszuschließen ist, sind chemisch modifizierte Tetracyclin-Derivate (IMPACS^{®2)}) ohne jede antibiotische Wirkung zur Hemmung der Gewebekollagenase von hohem Interesse.

2.2 Arachidonsäure-Metabolismus

Der Effekt systemisch verabreichter NSAR wie Ibuprofen, Naproxen oder Flurbiprofen auf das posttherapeutische Er-

¹⁾ Zurzeit noch keine Zulassung in Deutschland

²⁾ Ebenfalls in Deutschland noch keine Zulassung

³⁾ Fast alle großen Zahnpastahersteller bieten mindestens ein Produkt mit Triclosan an. Beispiele: Colgate Total[®], Colgate-Palmolive[®], Odol dent 3 40 plus[®], Signal Integral Fresh Action[®].

von Plaque und gingivaler Entzündung. Die dosisabhängige Assoziation zwischen Plaquemenge und gingivaler Blutungsneigung wird ebenfalls reduziert. Der Dauergebrauch in Zahnpasten hat möglicherweise eine Änderung der Zusammensetzung der subgingivalen Mikroflora zur Folge, was ebenfalls mit einer beobachteten Verlangsamung der Progression der Parodontitis in Zusammenhang gebracht wird.

2.3 Knochenmetabolismus, Vitamine, Kalzium

Die kleine Zahl der vorliegenden Studien zur unterstützenden Verabreichung von Bisphosphonat (Alendronat) zur Beeinflussung des Knochenmetabolismus bei chronischer Parodontitis erlaubt zurzeit keine Empfehlung für die Praxis. Vitamin D scheint aufgrund seiner antiinflammatorischen Effekte die Neigung zu Gingivitis zu unterdrücken. Eine diätetische Supplementierung mit dem Vitamin-B-Komplex während parodontalchirurgischer Eingriffe hatte deutlich bessere postoperative Resultate zur Folge. Auf der Basis großer epidemiologischer Studien reduzierte eine zusätzliche Versorgung mit Vitamin C vor allem

bei Rauchern die Wahrscheinlichkeit, an Parodontitis zu leiden. Unzureichende Versorgung mit Kalzium ist ebenfalls mit einer erhöhten Prävalenz der Parodontitis assoziiert.

Literatur

1. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, Robertson PB: Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review. *Periodontol 2000* 2005; 37: 29–34.

2. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC: Periodontal host modulation with anti-proteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 12–37.

3. Davies RM, Ellwood RP, Davies GM: The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 1029–1033.

Weitere Originalliteratur beim Verfasser.

*Prof. Dr. med. dent. Hans-Peter Müller
Tromsø University, Norway
hans-peter.muller@fagmed.uit.no*

FAZIT

Vor allem der Zusatz des im Wesentlichen antiinflammatorischen Triclosans in Zahnpasten und Mundspüllösungen kann für die Prävention der Parodontitis dieselbe Bedeutung erlangen wie ehemals Fluoride im Kampf gegen die Karies. Die lokale und systemische Beeinflussung der Wirtsreaktion auf Pathogene in

oralen Biofilmen durch NSAR oder Kollagenasehemmer steht erst am Anfang. Anders als in anderen europäischen Ländern und den USA stehen dem Praktiker in Deutschland allerdings die dort zur Parodontitisprophylaxe zugelassenen Präparate zurzeit noch nicht zur Verfügung.

Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung

Seit etwa zehn Jahren zeigt sich bei Beobachtung des Arzneimittelmarktes ein auffälliges Phänomen, welches man noch vor wenigen Jahren in dieser Ausprägung nicht für möglich gehalten hätte: Im generischen Segment verbilligen sich Hunderte von ehemals teuren und wichtigen Arzneimitteln im *Herstellerabgabepreis* auf ein Niveau unterhalb der Kosten von einer Tüte Gummibärchen. Dass sie im Apothekenverkauf für den Verbraucher dann dank Mehrwertsteuer, Großhandel und gesetzlichem Apothekenaufschlag letztendlich doch die Zehn-Euro-Grenze überschreiten, fällt erst dann auf, wenn man beispielsweise in Spanien Urlaub macht und für das gleiche Produkt in der dortigen Apotheke in der Regel nur die Hälfte oder noch viel weniger hinlegen

muss. In den USA bietet derzeit eine große Billigmarktkette für viele chronische Erkrankungen den Monatsbedarf eines Patienten für nur vier Dollar pauschal pro generischen Wirkstoff an. Über die bei uns so hohen Distributionskosten wird man nachdenken müssen.

Spezialpräparate-Markt mit extrem hohen Preisen

Andererseits steht dieser enormen Verbilligung durch generischen Wettbewerb eine exorbitante Verteuerung patentgeschützter Präparate gegenüber, die selbst der „begüterte“ Patient im Notfall niemals aus der eigenen Tasche bezahlen könnte.

Es fing vergleichsweise harmlos an mit dem Erythropoetin und den Interfero-

nen zur Behandlung von Anämie, Hepatitis und Multipler Sklerose. Und steigerte sich alsbald bei neu entwickelten Onkologika und Virustatika zur verbesserten Krebs- und AIDS-Therapie. Aber erst mit der Erfindung der monoklonalen Antikörper gegen Rheuma, Morbus Bechterew und Psoriasis einerseits sowie diverser Krebserkrankungen andererseits wurde es mit Jahrestherapiekosten um 25.000 Euro und mehr so richtig teuer.

Innovative Krebstherapie

Ein prominenter Vertreter aus dieser Gruppe ist das Trastuzumab (Herceptin®). Jahrestherapiekosten von durchschnittlich 35.000 Euro fallen an. Zunächst hatte dieser Antikörper eine

höchst eingeschränkte Zulassung, in- zwischen jedoch gibt es eine breitere Zulassung im Zusammenhang mit der adjuvanten Therapie des Mammakarzi- noms, sodass angesichts der Häufigkeit dieses Anwendungsgebietes ein bemer- kenswerter Umsatzzuwachs entstanden ist. Dies führte leider nicht zu einer Preisreduktion.

Ganz ohne Zweifel lösen viele dieser wichtigen Innovationen der letzten fünf bis zehn Jahre Probleme, die vorher un- gelöst blieben. Schwere chronische Ver- läufe, Siechtum und Tod charakterisier- ten Erkrankungen, die nunmehr so be- handelbar werden, dass Lebensqualität und Lebenserwartung keine Leerformeln bleiben. Leider gibt es aber auch schwer wiegende unerwünschte Arznei- mittelwirkungen (UAW) und eine große Zahl von Non-Respondern. Es muss des- halb das Ziel weiterer onkologischer Forschung sein, anhand klinischer und (molekular)biologischer Parameter die Patientensubgruppen zu identifizieren, die auf diese innovativen Wirkstoffe tatsächlich ansprechen.

Fortschritt mit Tyrosinkinase- hemmern ...

Mit dem neuen Prinzip der Tyrosinkina- sehemmung sind wir einen hoffnungs- vollen Schritt weitergekommen. Dafür spricht, dass zahlreiche forschende pharmazeutische Unternehmen der Welt Multikinasehemmer in un- terschiedlichsten Zulassungsstudien prü- fen. Einige Zulassungen wurden in Eu- ropa bislang erteilt. Die erste betraf Im- atinib (Glivec®) im November 2003. Dann

kamen zeitgleich Sorafenib (Nexavar®) und Sunitinib (Sutent®) im Juli 2006, ge- folgt von Dasatinib (Sprycel®) im No- vember des gleichen Jahres. Noch sind die Zulassungen auf einige bestimmte Leukämie- und Tumorformen begrenzt oder erstrecken sich meistens auf die Secondline-Therapie. Über den endgül- tigen therapeutischen Stellenwert dieses neuen Therapieprinzips (Hemmung der Signalübermittlung) und daraus resul- tierender mittel- bzw. langfristig auftre- tender UAW kann naturgemäß noch keine Aussage getroffen werden. Den- noch werden diese Wirkstoffe immer dann zum Einsatz kommen, wenn die bisherigen zugelassenen therapeuti- schen Optionen nicht erfolgreich waren oder wenn die vielen derzeit laufenden Studien erkennen lassen, dass die neue therapeutische Option den bisherigen Regimen überlegen ist.

... kommt auch in der Praxis an

Tatsächlich kommt es in der hausärztli- chen Praxis immer seltener vor, dass ein Tumorpatient ohne kurative Therapie- option aus einem onkologischen Zen- trum oder einer Schwerpunktpraxis mit der Maßgabe nach Hause geschickt wird: „Leider können wir nichts mehr für Sie tun.“ Dem Hausarzt oblag es dann, den Sterbeprozess zu begleiten.

Das Prinzip der Tyrosinkinasehemmung ist eine Therapieoption geworden, die nicht nur im zugelassenen Indikations- bereich, sondern zunehmend auch Off- Label eingesetzt wird, z. B. wenn alle zu- gelassenen Therapien versagt haben und z. T. bereits Phase-III-Studien mit dem

Ziel der Indikationserweiterung welt- weit durchgeführt werden. Weil sich die bisher entwickelten Wirkstoffe trotz eines prinzipiell ähnlichen Wirkprinzips deutlich voneinander unterscheiden, ist dies mit Blick auf die Patientensicher- heit ein ganz wichtiger Grund, außer- halb von Studien keine „Off-Label-The- rapien“ einzusetzen, sondern wegen un- vorhersehbarer UAW abzuwarten, mit welchen Studienergebnissen welche Zu- lassungen erteilt werden.

Die Apothekenverkaufspreise mit Stand 2. Mai 2007 sind beispielhaft für vier Ty- rosinkinase-Inhibitoren in Tabelle 1 dar- gestellt. Da das Prinzip der Signalüber- mittlungshemmung nur solange das Tu- morwachstum behindert, solange der Wirkstoff eingenommen wird, macht es Sinn, die Jahrestherapiekosten zu be- trachten.

Gemeinsame Kennzeichen der vier bei- spielhaft dargestellten Tyrosinkinase- hemmer sind:

- Alle sind oral verfügbar.
- Drei von vier Wirkstoffen werden fix dosiert (Glivec® kennt eine Standard- dosierung und eine höhere Dosis in besonderen Situationen).
- Bei überschlägiger Betrachtung betra- gen die Jahrestherapiekosten bei allen vier Wirkstoffen rund 60.000 Euro.
- Ist die Therapie erfolgreich (keine Pro- gression der Tumorerkrankung; keine UAW, die zum Abbruch zwingen), dann ist ein Therapieende nicht absehbar.

Tabelle 1: Tyrosinkinase-Inhibitoren, Kosten/Preise

| Name | Tagestherapiekosten EURO | Jahrestherapiekosten EURO | Dosierung pro Tag |
|-----------------------|---|------------------------------|----------------------|
| Imatinib Glivec® | 103,80 160,88 Basis 90 Tabletten/400 mg zu 9.342,12 € | 37.887,00 58.575,20 | 400 mg 600 mg |
| Sorafenib Nexavar® | 160,12 Basis 112 Tabletten/200 mg zu 4.483,44 € | 57.644,22 | 800 mg |
| Sunitinib Sutent® | 218,98 Basis 30 Kapseln/50 mg zu 6.569,59 €/14 Tage (Therapiepause nach jeweils vier Wochen Therapie berücksichtigt) | 59.122,20 | 500 mg |
| Dasatinib Sprycel® | 183,24 Basis 56 Tabletten/70 mg zu 5.131,20 € | 65.966,00 | 140 mg |

Preisvergleich mit Dialysekosten

Die Tumorthherapie mit Tyrosinkinasehemmern kostet in etwa so viel wie die Behandlung eines Dialysepatienten. Diese exorbitanten Preise der Arzneimittel gegen Krebs sind eine Provokation, auch wenn ohne Zweifel sehr hohe Forschungs- und Entwicklungskosten aufgebracht worden sind. Denn im Gegensatz zu den noch teureren Orphan-Drugs, die nur einzelnen wenigen Menschen zugutekommen und folglich keinen großen Umsatz bringen, werden die Signalübermittlungshemmer keineswegs selten benötigt und müssen im Erfolgsfall dauerhaft gegeben werden. Diese Preis- und Mengenkombination einer einzigen Wirkstoffgruppe macht alle Rabattverträge mit Generikafirmen zu Makulatur und die Sparbemühungen der Ärzte im Analogpräparatemarkt zu einer Lachnummer.

Solidarische Finanzierbarkeit

Die Herstellerfirmen handeln mit ihrer Preisbildung gegenüber dem System einer solidarisch finanzierten Krankenversicherung verantwortungslos. Sie provozieren den Staat geradezu zu Preis Eingriffen in das Hochpreissegment der patentgeschützten Spezialpräparate.

Das Mindeste, was man erwarten muss, sind Rabattverträge mit einer kräftigen Preissenkung in den Fällen, in denen Patienten erfolgreich über Monate oder gar Jahre das gleiche Präparat einnehmen müssen, um am Leben zu bleiben. Denn durch die langfristige Therapie kommt es zu einer Umsatzgarantie, die für die Kalkulationssicherheit des Herstellers von Bedeutung ist.

Der Staat kassiert kräftig mit

Nicht nur der Hersteller mit seiner Preisbildung hat eine soziale Verantwortung, auch der Staat. Die meisten europäischen Länder verlangen bei Arzneimitteln nur die halbe Mehrwertsteuer, einige gar nichts. Deutschland ist eines der wenigen Länder in Europa, das die volle Mehrwertsteuer auf jedes Arzneimittel erhebt. Bei Jahrestherapiekosten von 60.000 Euro sind dies mehr als 10.000 Euro Steuer. Jeder Krebskranke, der einer Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer bedarf, füllt somit die Staatskasse. Bei Krebserkrankungen, die eindeutig durch Tabakgenuss ausgelöst werden, kassiert der Staat zuvor auch noch die Tabaksteuer für Zwecke, die am allerwenigsten dem Gesundheitswesen zugutekommen. Dies gilt im Übrigen auch für Steuern auf alkoholhaltige Ge-

tränke. Die Schaumweinsteuer wurde bekanntlich unter Kaiser Wilhelm II. ja nicht eingeführt, um medizinische Folgen des Alkoholmissbrauchs zu finanzieren, sondern um der kaiserlichen Marine zur Weltgeltung zu verhelfen.

*Dr. med. Jürgen Bausch, Frankfurt/M.
juergen.bausch@kvhessen.de*

FAZIT

Die Krebstherapie entwickelt sich zu einem effektiven und immer teurer werdenden Segment unserer Gesundheitsausgaben. Das Prinzip der gezielten Hemmung der Signalübermittlung mittels Tyrosinkinasehemmern schickt sich an, die onkologische Behandlung auf breiter Front zu revolutionieren. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten von 60.000 Euro sind eine extreme Herausforderung unseres Systems und nicht durch Einsparungen in anderen Segmenten des Arzneimittelbudgets zu kompensieren. So werden bei Fortsetzung der bisherigen Preispolitik für diese Substanzen politische Signale ausgelöst, die das Ende der freien Preisbildung im patentgeschützten Arzneibereich einläuten.

Therapie aktuell

Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab verbessert das Überleben beim HER₂-überexprimierenden Mammakarzinom

Der transmembranöse Wachstumsfaktorrezeptor HER₂ ist wegen einer Amplifikation des *HER₂*-Genes bei ca. 20 % der Patientinnen mit Mammakarzinom überexprimiert. Eine HER₂-Überexpression (im folgenden HER₂-Positivität genannt) ist assoziiert mit einem aggressiveren Erkrankungsverlauf. Bei Patientinnen mit metastasiertem HER₂-positivem Mammakarzinom verbessert eine Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®, Roche, Basel, Schweiz), dem humanisierten, monoklonalen Antikörper gegen

die Extrazellulärdomäne von HER₂, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben (1).

Ziel der Herceptin-Adjuvant-Studie (HERA), einer internationalen, randomisierten Phase-III-Studie der Breast International Group (BIG), war es, die Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten (postoperativen) Therapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem HER₂-positivem Mammakarzinom zu testen (2). Eingeschlossen wurden

5102 Patientinnen mit einer pathologischen Tumorgroße > 1 cm mit HER₂-positivem Mammakarzinom innerhalb von 6–7 Wochen nach Abschluss der Lokalthherapie (Operation, ggfls. lokale Strahlentherapie) und mindestens vier Zyklen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Standardchemotherapie. HER₂-Positivität war definiert als maximale Expression des HER₂-Rezeptors in der Immunhistochemie (IHC 3+) oder Nachweis einer HER₂-Genamplifikation in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisie-

zung (FISH+). Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 55%, einer Herzinsuffizienz oder ausgeprägter kardialer Probleme nach Abschluss der Lokalbehandlung und Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder keine Antikörpertherapie oder ein oder zwei Jahre Trastuzumab in einer Dosierung von 6 mg/kg alle drei Wochen nach einer einmaligen Ladungsdosis von 8 mg/kg. Der primäre Endpunkt der Studie ist das krankheitsfreie Überleben (Zeit von Randomisation bis Rezidiv, Zweitkarzinom oder Tod), sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, rezidivfreies und metastasenfreies Überleben und Toxizität, insbesondere kardiale Toxizität. Ausgewertet wird nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Bisher wurde nur der Vergleich ein Jahr Trastuzumab (1703 Patientinnen) versus Beobachtung (1698 Patientinnen) ausgewertet. 3,4% der Patientinnen im Trastuzumab- bzw. 5,7% im Beobachtungsarm entzogen sich der Nachbeobachtung, 10,1% beendeten Trastuzumab vor Ablauf eines Jahres wegen kardialer Probleme (4,3%), anderer Toxi-

zitäten (2,5%), auf Wunsch (2,5%) oder aus anderen Gründen. Kardiale Todesfälle traten unter Trastuzumab nicht auf. Eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelte sich unter Trastuzumab signifikant häufiger als unter Beobachtung (2,1% versus 0,1% [Number-needed-to-harm (NNH) = 50].), bei 0,6% der Patientinnen in der Trastuzumabgruppe war die Herzinsuffizienz schwer (NYHA ≥ 3). Weitere Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen (z.B. Hypertension, Depression, Diarrhoe, Erbrechen, Arthralgie) wurden nur sehr selten (< 1%) beobachtet.

Mit einer medianen Nachbeobachtung von 23,5 Monaten (Spanne 0–48 Monate) führt die Behandlung mit Trastuzumab zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach drei Jahren um 6,3% [Number-needed-to-treat (NNT) = 16]. Das Gesamtüberleben wird signifikant um 34% [HR 0,66; p = 0,0115; 59 ver-

sus 90 Todesfälle] verbessert (ARR 2,7% nach drei Jahren, NNT = 37). Der Vorteil war in allen Subgruppen gleich unabhängig von Alter, Menopausenstatus, Nodalstatus, Tumorgöße, Hormonrezeptorstatus, Grading, Lokalthherapie oder Art der Chemotherapie.

Drei weitere große (NSABP B31, NCCTG 9831, BCIRG 006) und eine kleine Studie (FinHer) zur gleichen Fragestellung finden vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 1), allerdings mit einem etwas höheren Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz, wenn die Therapie mit Trastuzumab schon drei Wochen nach der letzten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie parallel mit der Taxantherapie begonnen wird (NSABP B31, 4,1%; NCCTG 9831, 2,5%; BCIRG 006, 1,9%).

Somit belegen alle vier großen Studien mit > 1000 Patientinnen, dass beim HER₂-positiven Mammakarzinom die adjuvante Therapie mit Trastuzumab über ein Jahr das Gesamtüberleben signifikant um ca. ein Drittel verbessert (Level of Evidence 2b, Grade of Recommendation B, AGO-Empfehlungsgrad

Tabelle 1: Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie mit Trastuzumab beim HER₂-positiven Mammakarzinom (geordnet nach Anzahl der Patienten)

| Studie | Patienten | Therapie | F/U | DFS | OS | Remarks |
|--------------------------|-------------------------------------|--|-----|--|--|---|
| NSABP B31/ NCCTG 9831 | N = 3351; (IHC 3+ oder FISH+) | 4 x A ₆₀ C → 4 x P ₁₇₅ Tras → Tras 1y vs 4 x A ₆₀ C → 4 x P ₁₇₅ | 35 | HR 0,49 p < 0,01 | HR 0,63 p < 0,01 | gepoolte Analyse |
| HERA | N = 3401; (IHC 3+ oder FISH+) | any Cx → Tras 1y vs no Tras | 24 | HR 0,64 p < 0,01 | HR 0,66 p = 0,012 | |
| BCIRG 006 | N = 3222; (FISH+) | 4 x A ₆₀ C → 4 x D ₁₀₀ Tras → Tras 1y vs 6 x Cb(Cis)D ₇₅ Tras → Tras 1y vs 4 x A ₆₀ C → 4 x D ₁₀₀ | 36 | Tras vs no Tras HR 0,61/0,67 p < 0,01 | Tras vs no Tras HR 0,59/0,66 p < 0,02 | weniger CHF mit CbDTras als ACDTras |
| FinHer | N = 232; (FISH+) | 3 x D ₁₀₀ Tras or 8 x VTras → 3 x FEC vs 3 x D ₁₀₀ or 8 x V → 3 x FEC | 36 | HR 0,42 p = 0,01 | HR 0,43 p = 0,08 | Subgruppen- analyse |

A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CHF, Herzinsuffizienz; Cis, Cisplatin; Cx, Chemotherapie; D, Docetaxel; DFS, krankheitsfreies Überleben; E, Epirubicin; F, Fluorouracil; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; F/U, Follow up; HR, Hazard ratio; IHC, Immunohistochemie; ns, nicht signifikant; OS, Gesamtüberleben; P, Paclitaxel; Tras, Trastuzumab; V, Vinorelbin; vs, versus; →, sequentiell gefolgt von

++). Die Ergebnisse der FinHer-Studie sind provokativ, aber wegen der Patientinnenzahl nur als hypothesengenerierend zu betrachten und erlauben bisher keine Empfehlung zur verkürzten Trastuzumabgabe. Ob Trastuzumab länger als ein Jahr gegeben werden sollte, wird die Endauswertung der HERA-Studie beantworten.

Literatur

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER₂ for metasta-

tic breast cancer that overexpresses HER₂. N Engl J Med 2001; 344: 783–792.

2. Smith I, Procter M, Gelber RD et al.: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER₂-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 29–36.

*Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss,
Heidelberg
andreas.schneeweiss@med.uni-
heidelberg.de*

FAZIT

Jede Patientin mit HER₂-positivem Mammakarzinom, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhält und kardial gesund ist, sollte nach dem heutigen Kenntnisstand eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab über ein Jahr erhalten. Trastuzumab sollte spätestens drei Monate nach Ende der Chemotherapie begonnen werden, eine Behandlung parallel zu freiem Anthrazyklin sollte unterbleiben. Die Monatstherapiekosten betragen ca. 4.000 Euro.

Die Behandlung der Sinusitis

Das British Medical Journal (BMJ) diskutiert regelmäßig therapeutische Probleme, die immer wieder in der Praxis auftreten, so die Behandlung der Sinusitis (1). Die Arbeit stützt sich auf eine Medline-Recherche der letzten zehn Jahre, wobei naturgemäß nicht viele neue Erkenntnisse zu Tage gefördert wurden. Da es sich aber in der Praxis um eine außerordentlich häufige Diagnose handelt, halten wir uns für berechtigt, das Wesentliche dieses Artikels hier zu referieren. Zunächst vertreten die Autoren die Auffassung, dass man nicht von „Sinusitis“, sondern von „Rhinosinusitis“ sprechen sollte, da es eine isolierte Sinusitis ohne Rhinitis nicht gäbe. Die Sinusitis wird hervorgehoben durch eine virale Infektion der oberen Luftwege. Nur etwa 2 % der Fälle sind kompliziert durch eine bakterielle Infektion. Schätzungsweise 90 % aller Patienten mit Rhinosinusitis erhalten jedoch in den USA von ihrem praktischen Arzt ein Antibiotikum. Dabei heilen selbst die Erkrankungen, die tatsächlich bakteriell bedingt sind, meist spontan aus. Die Schwierigkeit liegt darin, dass eine virale und eine bakterielle Sinusitis klinisch kaum zu unterscheiden sind. Da bei einer bakteriellen Rhinosinusitis mehr Gewebe zugrunde geht als bei einer viralen, ist bei der bakteriellen die CRP-Erhöhung deutlich höher. Der auslösende Faktor ist in allen Fällen die Blockade des Ostiums des Sinus maxillaris. Es besteht eine gewisse Beziehung

zur Allergie, jedenfalls zeigen Patienten mit einer typischen allergischen Rhinitis häufiger eine Rhinosinusitis.

Die Behandlung der akuten Rhinosinusitis sollte mit Schleimhaut abschwellenden Mitteln und intranasalen Steroiden erfolgen. Sind die Beschwerden besonders schwer, bestehen sie über fünf Tage hinaus und liegt eine CRP-Erhöhung erheblichen Ausmaßes (ca. > dem fünffachen der oberen Normgrenze) vor, ist eine antibakterielle Therapie sinnvoll. Infrage kommen orale Cephalosporine, z. B. Loracarbef und Cefuroxim-axetil, und Makrolide, z. B. Azithromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin. Auch Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure oder Sulbactam können angewandt werden. Die wichtigsten Erreger sind Haemophilus influenzae und Streptococcus pneumoniae. Seltener sind gramnegative Erreger, Staphylococcus aureus, Moraxella catharrhalis und Streptococcus pyogenes.

Heilt die Rhinosinusitis nicht innerhalb von etwa 14 Tagen aus, sollte der HNO-Arzt eingeschaltet werden. Dieser wird nach dem alten Prinzip „Ubi pus, ibi evacua“ für Abfluss sorgen, was heute mit endoskopischen Techniken erfolgt. Auch bei Komplikationen der Rhinosinusitis, also starken Schwellungen, die auch die Orbita betreffen, ist HNO-ärztliche Hilfe geboten. Bemerkenswert für den deutschen Leser die-

ser Übersicht ist, dass die hierzulande gerne benutzten Therapiewege (Rotlicht, Mucolytica, Inhalationen, Antiphlogistika) keine Erwähnung finden. Offenbar wurden sie in der von den Autoren durchgesehenen Literatur nicht behandelt.

Patienten mit Gesichts- und Kopfschmerzen ohne nasale Symptomatik haben mit größter Wahrscheinlichkeit keine Rhinosinusitis.

Literatur

1. Ah-See KW, Evans AS: Sinusitis and its management. BMJ 2007; 334: 358–361.

Hö

FAZIT

Die akute Rhinosinusitis, eine virale Infektion, wird nur in 2 % der Fälle bakteriell kompliziert. Dennoch wird sie (in den USA) zu 90 % mit Antibiotika behandelt. Empfohlen werden Schleimhaut abschwellende Mittel, um den Kern des Übels, die Anschwellung des Ostiums des Sinus maxillaris, anzugehen. Nur bei schweren Fällen (Dauer über fünf Tage, CRP-Erhöhung, Progression der Symptome) sollten Antibiotika (Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure oder Sulbactam, orale Cephalosporine oder Makrolide) eingesetzt werden. Die chronische und die komplizierte Rhinosinusitis erfordern eine fachärztliche Konsultation.

Die akute Bronchitis

Einleitung

Die akute unkomplizierte Bronchitis ist eine plötzlich auftretende, sich selbst limitierende Entzündung der Bronchien. Meistens ist sie vergesellschaftet mit einer Inflammation der oberen Atemwege, charakterisiert durch produktiven Husten und Fieber. Bronchiektasen, Exazerbation einer COPD, eine Sinusitis oder Pneumonie sind als Ausschlussdiagnosen zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu banalen Infekten der oberen Atemwege geht die akute Bronchitis mit einer stärkeren Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sowie mit einer längeren Hustendauer bis zu einigen Wochen einher. Bei vielen Patienten kommt es zu einem Abfall der Lungenfunktionsparameter, insbesondere der FEV₁. In fast allen Fällen heilt die akute Bronchitis ohne Komplikationen von selbst ab. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für ambulante Arztbesuche und betrifft jährlich etwa 5% der Erwachsenen, vor allem in den kalten Monaten des Jahres. Viren wie z.B. Influenzavirus A/B, Parainfluenzavirus, Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Coronavirus, Adenovirus, Rhinovirus und humane Metapneumoviren sind für die überwiegende Mehrzahl der Fälle von akuter Bronchitis verantwortlich. Ein Virusnachweis gelingt allerdings nur in circa 30–70% der Fälle (1). Bei weniger als 10% der Patienten kann im Verlauf ein bakterieller Erreger als Ursache für das Krankheitsbild nachgewiesen werden. Dennoch werden bis zu 70% der Patienten mit akuter Bronchitis primär antibiotisch behandelt (2).

Therapeutische Optionen und Probleme

Die Gabe von Antibiotika ist nach der aktuellen Studienlage nur mit einem sehr marginalen klinischen Nutzen verbunden. Gleichzeitig birgt sie das Risiko von Antibiotika assoziierten Nebenwirkungen, wie allergische Reaktionen und gastrointestinale Beschwerden. Bent et al. wiesen in einer Metaanalyse von acht randomisierten kontrollierten Studien

nach, dass der Einsatz von Antibiotika (verwendet wurden Erythromycin, Doxycyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol) die Dauer des Hustens und der Sputumproduktion nur um knapp einen halben Tag reduzierte. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit war nicht signifikant kürzer (3). Ähnliche Ergebnisse publizierten Evans et al., die im Rahmen einer randomisierten doppelblinden Studie über fünf Tage die Gabe von Azithromycin mit Vitamin C verglichen. Das Allgemeinbefinden war in beiden Gruppen am siebten Tag nach Therapiebeginn fast gleich gut ($p = 0,8$). Ferner ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Arbeitsunfähigkeit bzw. der Wiederaufnahme von Aktivitäten des täglichen Lebens ($p > 0,9$) (4). Angesichts der klinischen Ergebnisse stellt sich die Frage, warum sowohl in den USA als auch in Europa so häufig Antibiotika bei akuter Bronchitis verordnet werden. Der Patient, der ein Antibiotikum bei einer banalen Infektion der Luftwege erhält, wird aufgrund der baldigen Besserung der Beschwerden bei der nächsten Episode erneut ein Antibiotikum verlangen. Aufgrund der großen Erwartungshaltung seitens des Patienten kommt es in der Regel zur wiederholten Verordnung. Ein Hauptgesichtspunkt könnte dabei sein, dass die Ärzte glauben, die Patienten mit Atemwegsinfekten seien zufriedener, wenn sie mit einem Antibiotikum nach Hause gehen. Dies konnte aber in mehreren Studien widerlegt werden, entsprechende Aufklärungen vorausgesetzt. Gonzales et al. befragten ein bis vier Wochen nach einem Hausarztbesuch telefonisch Patienten, die sich wegen unkomplizierter akuter Bronchitis vorstellten, nach der Patientenzufriedenheit. Vorausgegangen war eine Aufklärung der Studiengruppenpatienten ($n = 102$) über das Krankheitsbild oberer Atemwegsinfekt bzw. akute Bronchitis. Die Kontrollgruppe erhielt keine entsprechenden Instruktionen ($n = 164$). Antibiotika wurden bei 64% der Studiengruppe und 85% der Kontrollgruppe verschrieben. Die Patientenzufriedenheit unterschied sich nicht signifikant ($p > 0,2$) (5).

Neben den Antibiotika assoziierten Nebenwirkungen auf den Organismus spielen Resistenzprobleme zunehmend eine Rolle. Penicillin resistente Pneumokokken und Chinolon resistente Keime werden immer häufiger nachgewiesen. Für die Hypothese, möglichst viele schwere Verläufe wie z.B. Meningitis oder Sepsis durch regelmäßige Antibiotikatherapie beim oberen Atemwegsinfekt abwenden zu können, fehlt aufgrund der geringen Fallzahl (Inzidenz der bakteriellen Meningitis ca. 3/100.000/Jahr) und somit fehlender Möglichkeit der Durchführung großer randomisierter Studien die Evidenz (6).

Eine andere Güterabwägung ist bei Nachweis einer bakteriellen Infektion und bei immunsupprimierten Patienten zu treffen. Kaiser et al. wiesen in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie ($n = 300$) nach, dass Patienten mit oberem Atemwegsinfekt bei positivem kulturellen Nachweis von Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis oder Pneumokokken von einer antibiotischen Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure profitierten, sowohl, was den Therapieerfolg ($p = 0,001$) als auch das subjektive Befinden ($p = 0,008$) betraf (7). Solche Daten kontrastieren jedoch mit der klinischen Realität, da vor allem aufgrund finanzieller und praktischer Überlegungen nur in Ausnahmefällen mikrobiologische Untersuchungen bei Patienten mit akuter Bronchitis in der ambulanten Praxis durchgeführt werden können. Die Rolle der Antibiotikatherapie bei schweren protrahierten Verläufen bleibt ungeklärt. Änderungen der klinischen Konstellation, zum Beispiel durch Entwicklung pneumonietypischer Symptome wie Tachypnoe oder zunehmende Dyspnoe, muss der Arzt immer im Auge behalten. Fieber und Husten bei Immunsupprimierten sollten immer Anlass zu weitergehender Diagnostik entsprechend den Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften sein.

Zusammenfassend sollen auch nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie keine an-

timikrobielle Substanzen bei akuter Bronchitis verordnet werden, weil es sich in der Regel um einen Virusinfekt handelt und klinische und epidemiologische Daten für den Patienten, wenn überhaupt, nur einen marginalen Vorteil zeigen (8).

Randomisierte kontrollierte klinische Studien zu anderen symptomatischen Therapiestrategien wie inhalative Therapie oder Mukolytika fehlen. Der leichten symptomatischen Besserung unter der Behandlung mit z.B. Acetylcystein stehen die Kosten, die geringe Bioverfügbarkeit und der nicht zu objektivierende Effekt dieser Therapie entgegen.

Codeinhaltige Antitussiva, deren Codeinanteil zu ca. 20% zu Morphin bzw. Dihydromorphin metabolisiert werden, sollten wegen der bekannten Nebenwirkungen nur bei schwerem, unproduktivem Reizhusten für wenige Tage, dann aber in ausreichender Dosierung, verabreicht werden. Ein solcher Reizhusten kann ungemein quälend sein und die Nachtruhe nicht nur des Kranken stören. Nur bei Gesunden und Asthmatikern ist bisher ein solcher Effekt auf die Hustenrezeptoren nach einem artifiziellen Stimulus (z.B. mit Zitronensäure) nachgewiesen worden. Unter den nicht codeinhaltigen Antitussiva scheint die Wirkung von Noscadin (Capval®) am besten belegt zu sein.

Problematisch ist die Verwendung von Hustenmitteln, die sedierende Antihistaminika enthalten (z.B. Diphenhydramin, Chlorphenamin), da sie gleichzeitig eine Erhöhung der Sekretviskosität bewirken. Als geradezu gefährlich sind Mono- oder Mischpräparate einzuschätzen, die Dextromethorphan (wie Neotussan®, Hustenstillerratiopharm®, Silomat®, verschiedene Wick-Produkte) enthalten. Sie sind nicht verschreibungspflichtig, können eine euphorisierende, suchterzeugende Wirkung entfalten und zerebrale Krämpfe auslösen. Zusammen mit Alkohol haben sie eine starke sedierende Wirkung („KO-Tropfen“)

Für die häufig verordneten Medikamente Pentoxyverin (Sedotussin®) und Clobutinol (u.a. Silomat®) ist eine antitus-

sive Wirkung bisher nicht erwiesen. Pflanzliche Mittel sind größtenteils wirkungslos, wenn sie nicht durch den teilweise beträchtlichen Alkoholanteil sedierend wirken und nicht selten toxisch, vor allem, wenn sie Kampfer (cave: Atemdepression, zerebrale Krämpfe) oder andere Reizstoffe enthalten.

Eine klinische Besserung durch Steigerung der Expektoration lässt sich gelegentlich durch die Inhalation von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (z.B. Formeterol/Generika, Salbutamol/Generika, Salmeterol/Serevent®, Aero-max®) erzielen, was durch ausreichende Trinkmengen unterstützt werden kann. Hier wäre der Sinn von Hustentees zu sehen. Die Raumluft sollte nicht zu trocken sein. Bei persistierendem Husten (über 20 Tage) kann auch die Anwendung inhalativer Steroide dem Patienten Erleichterung bringen [3]. Die kurzfristige Anwendung (drei Tage) von abschwellenden Nasensprays (z.B. Xylometazolin/Generika) verschafft bei fast immer vorliegender nasaler Kongestion dem Patienten eindrücklich Linderung. Vitamin C zeigt keinen Nutzen in der Prävention. Auf die fragliche Wirkung von Echinacea haben wir in AVP (Heft 1/2006 Seite 19) hingewiesen, die auch in einem Cochrane-Review 2006 diskutiert wird. Zink konnte nur einen kleinen Nutzen in einer randomisierten Studie aufweisen, der in weiteren Studien nicht bestätigt wurde.

Bei der geringen Wirksamkeit und den Nebenwirkungen der oben genannten Medikation ist vor allem bei leichtem Husten die Anwendung bekannter Hausmittel zu empfehlen wie Brustwickel oder -kompressen, die dem Patienten das Gefühl vermitteln, umorgt zu sein. Zur Steigerung der mukoziliären Clearance kann auch die Inhalation mit hypertonischer NaCl-Lösung durchgeführt werden, ebenso wie Dampfinhalationen zur Symptomlinderung. Warme süße Getränke können möglicherweise die Hustenrezeptoren dämpfen.

Literatur

1. Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al.: Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respira-

tory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–114.

2. Padberg J, Bauer T: [Common cold]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2341–2349.

3. Wenzel RP, Fowler AA, III: Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125–2130.

4. Evans AT, Husain S, Durairaj L et al.: Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.

5. Gonzales R, Steiner JF, Maselli J et al.: Impact of reducing antibiotic prescribing for acute bronchitis on patient satisfaction. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 105–111.

6. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE et al.: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134: 479–486.

7. Kaiser L, Lew D, Hirschel B et al.: Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 1996; 347: 1507–1510.

8. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenznetzwerk CAPNETZ: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie (S3-Leitlinie): <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/082-001.htm>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 082/001, Stand: 28. Juni 2005, zuletzt geprüft: 29. August 2007.

Dr. med. Christian Denne

Dr. med. Andreas Groeschel

Professor Dr. med. Gerhard W. Sybrecht
pngsyb@uniklinikum-saarland.de

Die akute Bronchitis ist eine sich selbst limitierende, meist viral bedingte, akute Entzündung der größeren oberen Atemwege, die im Einzelfall mit deutlichem Krankheitsgefühl, Fieber und hartnäckigem Husten einhergehen kann. Der Wunsch der Patienten nach schneller Abhilfe treibt die Patienten zum Arzt, oft mit

der Forderung nach Antibiotika. Aufgrund zahlreicher Studien und der überwiegend viralen Ätiologie sind diese primär zur Behandlung der akuten Bronchitis nicht indiziert. Im Einzelfall kann bei spezieller klinischer oder mikrobiologischer Konstellation eine solche Therapie jedoch sinnvoll sein. Nach den Empfehlungen des Ameri-

can College of Chest Physicians sind Antitussiva gelegentlich hilfreich, aber der routinemäßige Einsatz von inhalativen Bronchodilatoren oder Mukolytika ist nicht indiziert. Eine Vielzahl symptomatischer Therapien kann bei den Patienten vor allem in der Akutphase subjektiv Symptombesserung bewirken.

Eindrucksvolle Erfolge der Kinderimpfung gegen Pneumokokken

Seit Juli 2006 werden nach einer Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) alle Säuglinge und Kleinkinder im Alter von drei bis 24 Monaten gegen Pneumokokken geimpft. Der Impfstoff (Prevenar®) ist ein Konjugatimpfstoff, der sieben Pneumokokkenkapsel-Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) enthält. Kinder in den ersten Lebensjahren erhalten mit diesem siebervalenten Impfstoff, der durch die Kopplung des Kapselantigens an ein Protein (nicht toxisches Diphtherietoxoid CRM197) eine T-Zellerkennung ermöglicht, eine boosterfähige Immunität vor den meisten invasiven Pneumokokkeninfektionen. Diese Infektionen führen besonders im frühen Kindesalter zu schweren, lebensbedrohlichen Erkrankungen – Bakteriämie, Sepsis, Meningitis, Pneumonie. In Deutschland wurden in der Vorimpfära bei Kindern unter fünf Jahren jährlich 430 invasive Pneumokokkenerkrankungen und davon 160 Meningitiden erfasst (1). Mit einer erheblichen Untererfassung ist zu rechnen, sodass die reale jährliche Zahl der invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren auf 1000 geschätzt wird (2). Die Letalität dieser Erkrankungen ist trotz intensiver Therapie hoch. Ein Teil dieser Kinder behält geistige bzw. Hördefekte zurück.

In den USA wurde die generelle Kinderimpfung gegen Pneumokokken bereits im Jahr 2000 eingeführt und hat schon nach wenigen Jahren beeindruckende Erfolge gebracht. Diese Impferfolge in den USA lassen sich – unter Berücksichtigung gewisser Unterschiede der Pneumokokken-Serotypenverbreitung – auch auf die Epidemiologie der invasiven

Pneumokokkeninfektionen in Deutschland anwenden (3, 4). Dementsprechend sind voraussichtlich in der Bundesrepublik etwa die gleichen Effekte zu erwarten, wie sie aus den USA in Effektivitätsstudien vor und nach Einführung einer generellen Kinderimpfung berichtet wurden. Sie sollen ausgewählt in gebotener Kürze dargestellt werden.

Rückgang der Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen (IPD) bei Geimpften und Ungeimpften

Zur Wirksamkeit der Kinderimpfung liegen umfangreiche Erfahrungen vor. Die Kaiser-Permanent-Studie untersuchte 1995 bis 1999 in Kalifornien über 38.000 Kinder randomisiert, kontrolliert und doppelblind. Die Verumgruppe wurde mit siebervalentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, die Kontrollgruppe mit einem Meningokokken-Konjugatimpfstoff geimpft (5). Auch nach Einführung der generellen Kinderimpfung wurden die Erkrankungszahlen invasiver Pneumokokkenerkrankungen in verschiedenen Altersgruppen – sowohl geimpfte als auch nicht geimpfte Personen – verfolgt (6, 7).

Aus diesen und weiteren Studien ist übereinstimmend zu entnehmen, dass bei geimpften Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren eine drastische Reduktion der Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen festzustellen war und dass darüber hinaus die nicht geimpften Kinder im Alter unter sechs Monaten und über zwei Jahren ebenfalls eine Inzidenzabnahme invasi-

ver Pneumokokkenerkrankungen zeigten, wie dies aus der Abbildung zu entnehmen ist (Abbildung 1). Übrigens wirkt sich diese impfbedingte Populationsimmunität auch auf Erwachsene aller Altersgruppen (7) einschließlich Risikopersonen wie HIV-Infizierte oder AIDS-Kranke (8) günstig aus.

Dementsprechend wurde ein Rückgang der stationären Behandlungen infolge invasiver Pneumokokkenerkrankungen (9, 10) registriert.

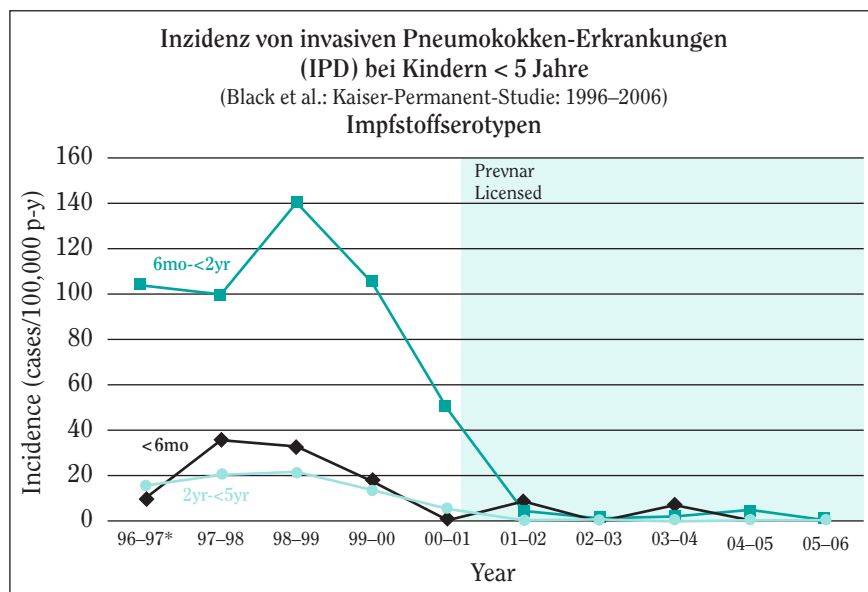
Rückgang des Pneumonierisikos durch die Kinderimpfung mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff

Schon kurze Zeit nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung als Standardimpfung im Impfkalender wurde in den USA über die Reduktion des Pneumonierisikos berichtet (11). Eine jüngste sorgfältige klinische Studie (12) berichtet von einer 39%igen Abnahme aller Pneumonien und von einer 65%igen Abnahme der Pneumokokken-Pneumonien bei Kindern im Impfprogramm. Durch Hochrechnung konnte für das Jahr 2004 die Verhütung von mehr als 40.000 Pneumonien ermittelt werden. Die Erweiterung der Zulassung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs auch zur Verhütung eines Pneumonierisikos erscheint demnach vollauf gerechtfertigt (13).

Mäßiger Schutzeffekt vor Otitis media

Einige Studien haben sich mit der Wirksamkeit der Pneumokokken-Konjugat-

Abbildung 1: Rückgang der Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei geimpften Kindern (im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren) und bei ungeimpften Kindern (im Alter unter sechs Monaten und über zwei Jahren) vor Zulassung des Impfstoffs (1996–2000) und nach Einführung der generellen Kinderimpfung (ab 2001) (6)



impfung auf die Verhütung einer Otitis media befasst. In der Kaiser-Permanent-Zulassungsstudie wurde über einen Rückgang der Arztbesuche wegen Otitis media um 7,8% in der Impfgruppe berichtet (14). In einer finnischen Studie (15) konnten durch die Impfung 6% aller Otitiden, 34% der Pneumokokken bedingten Otitiden und 57% der durch Pneumokokkenserotypen des Impfstoffs bedingten Otitiden verhütet werden. Die Schutzwirkung des Impfstoffs in seiner jetzigen Zusammensetzung auf die Otitis media ist zwar nicht sehr hoch, rechtfertigt aber trotzdem die Erweiterung seiner Zulassung auch auf diese Indikation (13).

Unter der generellen Kinderimpfung verringert sich die Zahl Antibiotika resistenter Pneumokokkenstämme

Die dramatische Zunahme Penicillin und Makrolid resistenter Pneumokokkenstämme in verschiedenen Ländern Europas (Spanien, Ungarn etc.) auf Werte nahe 50% (16) ist ein zusätzliches Argument für die Impfung. Bedeutsam sind nun nach Einführung der generellen Kinderimpfung in den USA Berichte über einen Rückgang resistenter Pneumokokkenstämme (17, 18, 19, 20).

Eine Verschiebung (Replacement) der Pneumokokkenserotypen unter der Impfung ist moderat und wird durch höhervalente Impfstoffe abgefangen

Die durch Vakzine- und Nichtvakzineserotypen ausgelösten invasiven Pneumokokkenerkrankungen wurden in den USA bei Erwachsenen ohne und mit HIV/AIDS sorgfältig beobachtet. Bei gesunden und immungeschwächten Erwachsenen nahm die Inzidenz von IPD durch die Effekte der Herdenimmunität deutlich ab, die Abnahme war innerhalb der Gruppe der an HIV/AIDS Erkrankten am höchsten (höhere Inzidenz von IPD in dieser Gruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung). Während bei den immunschwachen Patienten IPD durch Nichtvakzineserotypen unter den verblei-

benden IPD zunahm, war bei den Immungesunden eine Abnahme nicht nur von IPD durch Vakzine-, sondern auch von IPD durch Nichtvakzineserotypen festzustellen (8, 20).

Die Entwicklung neuer Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe wird dieses Phänomen gebührend zu berücksichtigen haben, damit zukünftige Impfstoffe diejenigen Serotypen enthalten, die beim Replacement vermehrt auftreten.

Die Kinderimpfung wird nur im Risikofall aufgefrischt, z.B. bei Menschen mit anatomischer oder funktioneller Asplenie, Sichelzellenanämie etc. Ansonsten wehrt sich ein immunkompetenter erwachsener Organismus ohne Impfung erfolgreich gegen Pneumokokken, was durch die niedrige Inzidenz invasiver Erkrankungen im Jugendlichen- und Erwachsenenalter bestätigt wird.

Über die Pneumokokkenimpfung des älteren Menschen (> 60 Jahre) hatten wir bereits im Heft AVP 3/2000, Seite 14 berichtet und diesen Hinweis in AVP 2/2006, Seite 28 wiederholt. Ältere Menschen neigen zu schweren, oft tödlichen Pneumokokkeninfektionen, vor denen die rechtzeitige Antikörperbildung durch Impfung schützt. Die Impfung sollte alle sechs Jahre aufgefrischt werden.

Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser angefordert werden kann.

Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß
schneeburk@gmx.de

FAZIT

Die Impfung aller Säuglinge gegen Pneumokokken wird in Deutschland seit Juli 2006 öffentlich empfohlen. In den USA wurde die generelle Kinderimpfung im Jahr 2000 eingeführt. Im Rückblick auf fünf Jahre konnte dort die Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen und die Hospitalisierungen wegen Pneumokokkenerkrankung nicht nur bei den Geimpften, sondern auch bei den Nicht-

geimpften aller Altersgruppen reduziert werden. Außerdem verringerte sich unter dem Einfluss der Impfung die Zahl resistenter Pneumokokkenstämme. Eine Verschiebung der Pneumokokkenserotypen unter der Impfung (Replacement) wird in der Literatur als moderat bezeichnet. Ihm soll durch die Entwicklung mehrvalenter Impfstoffe begegnet werden.

Die Behandlung der Trigeminusneuralgie – heute

Die Trigeminusneuralgie ist charakterisiert durch heftigste im Allgemeinen Sekunden andauernde Schmerzattacken im Versorgungsgebiet eines Astes des N. trigeminus (meist zweiter oder dritter Ast) bei regelrechtem neurologischem Befund. Das Krankheitsbild wird auch Tic douloureux genannt, da man dem Patienten das „Zusammenfahren“ aufgrund der Attacke ansehen kann. Der Schmerz wird oft durch üblicherweise nicht schmerzhaft Reize (Kauen, Windzug) ausgelöst. Der Verlauf ist sehr variabel, das heißt, es können auch spontane, länger anhaltende Besserungen eintreten. Die Erkrankung tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf. Sie ist in den meisten Fällen durch eine „mikrovaskuläre Kompression“ der Nerven bedingt. Diese mikrovaskuläre Kompression kommt so zustande: Kleine, möglicherweise durch degenerative Veränderungen (z.B. bei Hypertonus) umgestaltete Gefäßschlingen, meist der Arteria cerebelli inferior anterior, drücken pulsierend den Trigeminusnerv und führen dadurch zu einer Schädigung und Schmerz.

Andere seltene Ursachen sollten bildgebend (am besten durch MRT) ausgeschlossen werden, insbesondere bei nicht normalem neurologischem Befund oder wenn der erste Ast betroffen ist. Bei jüngeren Patienten muss auch an eine Multiple Sklerose gedacht werden. Die Trigeminusneuralgie muss gegen andere Formen von Gesichtsschmerzen (unter anderem dentogene Schmerzen, Zosterneuralgie, Clusterkopfschmerz, atypischer Gesichtsschmerz) abgegrenzt werden.

Die Therapie ist primär eine medikamentöse, erst bei Unwirksamkeit oder nicht tolerablen Nebenwirkungen kommen chirurgische Verfahren infrage.

Da der geschilderte Schmerz als eine „Epilepsie des peripheren Nerven“ angesehen werden kann, ist zunächst einmal zu erwarten, dass alle Antiepileptika wirksam sind, was sich für die meisten Substanzen auch zumindest in kleinen Fallserien hat zeigen lassen. Die größte Erfahrung liegt aber für Carbamazepin

vor, es ist immer noch Mittel der ersten Wahl (1;2). Sedation und Gangunsicherheit in der Eindosierungsphase, aber bei hohen Serumkonzentrationen auch in der Langzeiteinnahme, limitieren den Gebrauch ebenso wie häufige Allergien. Wenn Schmerzattacken die Nahrungszufuhr erheblich beeinträchtigen, muss rasch unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen hochdosiert behandelt werden (eventuell stationäre Aufnahme, Vermeiden von Stürzen!). Eine sehr langsame Dosisreduktion nach Sistieren der Attacken ist anzustreben. Gabapentin ist zunächst nur Mittel zweiter Wahl, da es in erster Linie bei der Zosterneuralgie und der schmerzhaften diabetischen Neuropathie getestet worden ist (3) und somit sein Einsatz in dieser Indikation im Wesentlichen durch einen Analogieschluss begründet wird. Wegen geringerer Sedation und fehlender Interaktionen mit anderen Pharmaka kann es aber bei älteren Patienten, die bereits viele Medikamente einnehmen, favorisiert werden (cave: Niereninsuffizienz). Oxcarbazepin ist bei Carbamazepinallergie als Alternative nicht zu empfehlen, da es häufig Kreuzallergien gibt. Zu Kombinationstherapien können keine Empfehlungen abgegeben werden.

Bei den chirurgischen Verfahren ist zwischen der mikrovaskulären Dekompression und den destruierenden Eingriffen zu unterscheiden. Bei dem ersten Verfahren wird die hintere Schädelgrube exploriert und ein komprimierendes Gefäß von der Nervenwurzel des N. trigeminus getrennt. Es stellt für die meisten Patienten eine kausale Therapie mit langfristigen guten Ergebnissen dar, ist aber mit höheren Risiken, insbesondere bei älteren Patienten, behaftet (Tod 0,4%) (4). Unter den destruierenden Eingriffen ist die Thermokoagulation des Ganglion Gasserii das gängigste Verfahren. Es ist risikoärmer, aber häufiger mit Sensibilitätsstörungen im Gesicht und Rezidiven behaftet (5). Im Einzelfall muss nach detaillierter Aufklärung unter besonderer Berücksichtigung des individuellen Operations- und Narkoserisikos entschieden werden. Die Radiochirurgie (Gamma-

knife) des Ganglion Gasserii ist ebenfalls wirksam, aber noch weniger erprobt (6).

Literatur

1. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA: Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD005451.
2. Chole R, Patil R, Degwekar SS, Bhowate RR: Drug treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 40–45.
3. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA: Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD005452.
4. Ashkan K, Marsh H: Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: a review of the safety and efficacy. Neurosurgery 2004; 55: 840–848.
5. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM: Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004; 54: 973–982.
6. Regis J, Metellus P, Hayashi M et al.: Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006; 104: 913–924.

*Prof. Dr. med Hans-Peter Vogel, Berlin
hpvogel@berlin.helios-kliniken.de*

FAZIT

Die Trigeminusneuralgie ist durch einen charakteristischen Schmerz gekennzeichnet, der auf Antiepileptika gut anspricht. Carbamazepin ist Mittel der ersten Wahl, alternativ kann auch das teurere Gabapentin gegeben werden. Bei mangelnder Wirksamkeit oder intolerablen Nebenwirkungen kommen operative Verfahren in Betracht (mikrovaskuläre Dekompression des Nerven oder Thermokoagulation des Ganglion Gasserii).

Knoblauch – eine unendliche Geschichte

Knoblauch (*Allium sativum*) – oder „gespaltener Lauch, Zehenlauch“ nach seinem in Zehen gespaltenen Wurzelknopf benannt – ist eine traditionelle Droge: bei den Sumerern (2600–2100 v. Chr.), in der ägyptischen Hochkultur (Papyrus Ebers, 1550 v. Chr.). Im Alten Testament heißt es (NUM 11,5): „Wir denken an die Fische, die wir in Ägypten umsonst zu essen bekamen, an die Gurken und Melonen, an den Lauch, an die Zwiebeln und an den Knoblauch.“ Im Mittelalter waren vor allem die Benediktinermönche an der Verbreitung von Knoblauch durch seinen Anbau in ihren Klostergärten beteiligt.

Noch heute liest man im »Handbuch der Klosterheilkunde«: „Wissenschaftlich anerkannt ist die Anwendung von Knoblauch zur Unterstützung der Therapie bei erhöhten Blutfettwerten und zur Vorbeugung vor altersbedingten Gefäßveränderungen. Heute wird Knoblauch vor allem als hilfreiches Mittel gegen Bluthochdruck und Arterienverkalkung eingesetzt. Im Zentrum stehen also Vorsorge und Bekämpfung von Alterserscheinungen“ (1). In praktisch jeder »Apotheken-Umschau« kann man lesen: „Gegen Arterienverkalkung und ihre Folgen: Kwai® – mit dem »Anti-Plaque-Effekt« für Ihre Gefäße“ (Kwai®/Kwai forte® 300 mg; Knoblauchzwiebelpulver).

Was wissen wir wirklich?

In einer sorgfältigen Metaanalyse randomisierter Studien kamen Stevinson et

al. (2) zu dem Schluss, dass durch Knoblauch die Cholesterolspiegel praktisch nicht beeinflusst werden. Untersuchungen mit klinisch relevanten Endpunkten (Morbidity, Mortality) existieren nicht (3).

Trotzdem haben Gardner et al. (4) einen weiteren Versuch gewagt. In einem prospektiven, randomisierten vierarmigen Vergleich wurden Knoblauchpulver und zwei Präparate (Garlicin® und Kyolic-100®) über sechs Monate gegen Placebo verglichen. Einbezogen wurden 192 Erwachsene mit LDL-C-Werten zwischen 130 und 190 mg/dl (3,36–4,91 mmol/l). Die tägliche Dosis entsprach etwa 4,0 g Knoblauchpulver, entsprechend vier Tabletten Garlicin® oder sechs Tabletten Kyolic-100®. Das Ergebnis konnte kaum überraschen: Nach sechs Monaten wurden weder unter den Knoblauchformulierungen noch unter Placebo die geprüften Lipidwerte – LDL-C, HDL-C und Triglyceride – verbessert. Endpunkte wurden bei der relativ kurzen Versuchsdauer auch in dieser Studie nicht erfasst.

Literatur

1. Mayer JG, Uehleke B, Saum PK: Handbuch der Klosterheilkunde. München: Zabert Sandmann, 2002.
2. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 420–429.

3. Meyer FP: Arzneimittel – Hände der Götter? Ethik der Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln. Oschersleben: Dr. Ziemsen Verlag, 2001.

4. Gardner CD, Lawson LD, Block E et al.: Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 346–353.

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

FAZIT

Knoblauch ist nicht geeignet, das Lipidprofil zu verbessern. Auch eine anti-atherosklerotische Wirkung konnte bisher nicht bewiesen werden. Ob kardiovaskulären Ereignissen vorgebeugt werden kann, bleibt bis jetzt reine Spekulation. Genießen wir aber Knoblauch weiter als wohlschmeckenden, charakteristischen Bestandteil der traditionellen mediterranen Küche.

Sitagliptin: eine wichtige neue Therapie des Diabetes?

Einleitung

Sitagliptin (Januvia®) ist ein neuartiges orales Antidiabetikum, das sich seit April 2007 auf dem deutschen Markt befindet.

Das Medikament greift in das körpereigene Inkretinsystem ein, indem es die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) selektiv hemmt. DPP-4-Inhibitoren verhindern

den enzymatischen Abbau von Inkretin-hormonen wie Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent-Insulinotropic-Peptid (GIP). Dadurch wird die

Insulinsekretion gesteigert und die Glukagonfreisetzung vermindert, was bei diabetischen Patienten zu einer Senkung der Blutglukosespiegel führt. In Europa ist Sitagliptin nur in Kombination mit Metformin oder einem Glitazon zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus zugelassen, wenn Diät und Bewegung zusammen mit der jeweiligen Monotherapie nicht ausreichen. In den USA erhielt das Medikament auch als Monotherapie eine Zulassung. Sitagliptin wird einmal täglich in einer Dosis von 100 mg unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen, wobei in der Kombinationsbehandlung die Dosierung von Metformin oder des Glitazons unverändert bleiben soll. In Tagesdosen über 50 mg erreicht Sitagliptin eine \geq 80-prozentige Hemmung der DPP-4 über mindestens 16 Stunden (1).

Studienlage

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Sitagliptin wurde in vier Phase-II- und fünf Phase-III-Studien getestet.

Als Monotherapie eingesetzt, führte Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg pro Tag zu erniedrigten HbA_{1c} -Werten in einer Größenordnung von 0,6 bis 0,8% (2). Die in Europa zugelassene Indikation der Kombinationsbehandlung wurde in zwei plazebokontrollierten Studien untersucht. Hierbei wurden insgesamt 1054 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin oder Pioglitazon unbefriedigend eingestellt waren (HbA_{1c} -Wert 7–10%; Mittelwert ca. 8%), in die Studien eingeschlossen. Nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen verbesserte sich unter der Kombinationsbehandlung von Sitagliptin mit Metformin ($n = 464$) oder Pioglitazon ($n = 175$) die Stoffwechsellage signifikant im Vergleich zu Plazebo, wobei in beiden Studien der mittlere HbA_{1c} -Wert ungefähr 0,7% niedriger lag als unter Plazebo und sich um 0,7 bzw. 0,9% im Vergleich zum Ausgangswert verminderte. Über 50% der Patienten hatten jedoch weiterhin noch einen HbA_{1c} -Wert über 7,0%. Bei Patienten, die Sitagliptin erhielten, wurden Hypoglykämien in ähnlicher Häufigkeit wie unter Plazebo

beobachtet (1,2 versus 0,9%). In keiner der Studien erhöhte sich das Körpergewicht unter Sitagliptin (3).

Eine weitere Studie verglich Sitagliptin mit dem in Deutschland nicht verfügbaren Sulfonylharnstoff Glipizid, jeweils in Kombination mit Metformin. Der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Sitagliptin gelang nach Meinung der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA nicht zweifelsfrei (3). Fast ein Drittel der Patienten brach die Studie vorzeitig ab, wobei der Anteil der Studienabbrecher wegen unzureichender Wirksamkeit unter Sitagliptin höher war (15 versus 10%). Die Häufigkeit von Hypoglykämien war mit Sitagliptin signifikant geringer als mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid (4,9 versus 32%). Bei den mit Sitagliptin behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Gewichtsabnahme ab Studienbeginn, während es mit Glipizid zu einer signifikanten Gewichtszunahme kam (–1,5 versus +1,1 kg).

Verträglichkeit und Risiken

Die Häufigkeit an Nebenwirkungen war in den klinischen Studien unter Sitagliptintherapie niedrig und im Wesentlichen vergleichbar mit plazebobehandelten Patienten. Die einzigen Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger unter Sitagliptin auftraten, waren Infektionen der oberen Atemwege (7,7%) und eine Nasopharyngitis (6,6%). In der zusammengefassten Auswertung aller Studien stellte die EMEA unter Sitagliptintherapie ein häufigeres Auftreten von gastrointestinalen Störungen, Infektionen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Hauterkrankungen und ZNS-Störungen fest. Letzteres beinhaltete auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden/suizidalen Gedanken (vier von 2786 versus einer von 2355 Patienten) und bedarf laut EMEA nach Markteinführung besonderer Aufmerksamkeit. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Pioglitazon nahm die Inzidenz peripherer Ödeme zu (4,0 versus 2,8%). Ob die Zunahme der Ödeme mit einem gesteigerten Herzinsuffizienzrisiko unter Pioglitazon einhergeht, ist spekulativ und müssen die noch ausstehenden Langzeitstudien zei-

gen. Exenatide, ein anderes kürzlich zugelassenes Antidiabetikum, das in das Inkretinhormonsystem eingreift, ist in seiner Anwendung durch ein häufiges Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen (bis zu 50% der Patienten) limitiert. Mit einer Inzidenz von 2,5% (Übelkeit) und 1,4% (Erbrechen) in plazebokontrollierten Studien zeigt Sitagliptin hier deutliche Vorteile.

Unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin scheint kein erhöhtes Hypoglykämierisiko zu bestehen. Ob bei gleichzeitiger Gabe mit einem Sulfonylharnstoff das Risiko einer Sulfonylharnstoffinduzierten Hypoglykämie erhöht ist, wurde noch nicht untersucht. Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz sollten das Medikament nicht erhalten, bis weitere Studien die Sicherheit in dieser Population belegt haben. In einer kleinen Studie, in der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entweder mit Sitagliptin ($n = 65$) oder Plazebo/Glipizid ($n = 26$) behandelt wurden, starben fünf Patienten in der Sitagliptin-Gruppe, vier wegen kardialer Ereignisse. In der Kontrollgruppe starben zwei Patienten, einer davon in der Nachbeobachtungszeit (3). Erwähnenswert ist die Beobachtung, dass die Anzahl an Patienten mit kardialen Vorerkrankungen in der Sitagliptin-Gruppe bei Studienbeginn erhöht war, was die Aussagekraft dieser Studie weiter limitiert. Ob die langfristige Hemmung der DPP-4 bisher unbekannte Nebenwirkungen (z.B. auf das Immunsystem) verursacht, müssen Langzeitstudien erst noch zeigen. Jedenfalls wurden diesbezüglich Befürchtungen geäußert (4).

Beurteilung

Die durchschnittliche Senkung des HbA_{1c} -Wertes unter oralen Antidiabetika liegt in klinischen Studien bei Typ-2-Diabetikern bei etwa 1% (4; 5). Basierend auf der jetzigen Datenlage muss man somit Sitagliptin als unterdurchschnittlich wirksames Antidiabetikum einstufen, obwohl es im direkten Vergleich einem Sulfonylharnstoff nicht unterlegen war. Eine anhaltende günstige Beeinflussung der diabetischen Stoff-

wechsellage in anderen Kombinationen als mit Metformin oder einem Glitazon wurde nicht untersucht. Positiv hervorzuheben ist die gute Verträglichkeit, das im Vergleich zu Sulfonylharnstoff deutlich geringere Hypoglykämierisiko und die fehlende Gewichtszunahme. Verglichen mit dem Inkretinmimetikum Exenatide verursacht Sitagliptin weniger häufig gastrointestinale Symptome, und es kann oral eingenommen werden. Allerdings sinkt unter Sitagliptin das Körpergewicht nicht wie für Exenatide beschrieben.

Für Sitagliptin gelten folgende wichtigen Einschränkungen:

- Unterdurchschnittliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes in einer Größenordnung von 0,6 bis 0,8%.
- Ungeklärte Sicherheitsbedenken bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/Min).
- Fehlen von Langzeitdaten hinsichtlich Sicherheit, insbesondere der langfristigen DPP-4-Hemmung.
- Keine Endpunktstudien zur Reduktion von makro- und mikrovaskulären Komplikationen.
- Bei der Kombination von Sitagliptin mit Glitazon haltigen Arzneimitteln ist das erhöhte Frakturrisiko unter Glitazoneinnahme zu beachten (6; 7).
- Von einer Kombination mit Rosiglitazon wird abgeraten, da dieser Wirkstoff im Verdacht steht, das Herzinfarkt- und die kardiovaskuläre Mortalität zu erhöhen (8).
- Hohe Kosten (66 Euro/Monat), es ist jedoch halb so teuer wie Exenatide. Eine Insulinbehandlung kostet zirka 25 Euro/Monat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sitagliptin die Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitert. Es scheint eine Alternative zur Insulintherapie bei Patienten zu sein, die unter oraler Monotherapie mit Metformin oder einem Glitazon nicht befriedigend eingestellt werden können und für eine Kombinationsbehandlung mit einem

Sulfonylharnstoff oder einer anderen oralen Kombinationstherapie nicht infrage kommen oder diese nicht tolerieren. Vor allem die Kosten und die zurzeit fehlenden Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit limitieren die breite Anwendung von Sitagliptin.

Literatur

1. Gallwitz B: Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 203–210.
2. Lyseng-Williamson KA: Sitagliptin. *Drugs* 2007; 67: 587–597.
3. EMEA: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht Januvia®:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm>. Stand: 26. März 2007, zuletzt geprüft: 23. August 2007.
4. Nathan DM: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007; 356: 437–440.
5. Matthaei S, Häring HU: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*

und Stoffwechsel 2007; 2 (Suppl. 2): S173–S177.

6. Takeda Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme:

<http://www.akdae.de/20/40/index.html>. Rote-Hand-Brief vom 28. März 2007, zuletzt geprüft: 23. August 2007.

7. GlaxoSmithKline GmbH & Co: Erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit Rosiglitazon:

<http://www.akdae.de/20/40/index.html>. Rote-Hand-Brief vom 7. März 2007, zuletzt geprüft: 23. August 2007.

8. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.

*Dr. med. Edgar A. Mueller, Dresden
Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Wilhelm Kirch, Dresden
Edgar.Mueller@tu-dresden.de*

FAZIT

Sitagliptin gehört zur völlig neuen Substanzklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren und wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Ergänzung zu Metformin oder einem Glitazon oral eingenommen. Das Medikament greift wie Exenatide in das Inkretinhormonsystem ein. Mit einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes in einer Größenordnung von 0,6 bis 0,8% ist es ein unterdurchschnittlich wirksames Antidiabetikum. Die Hauptvorteile der Substanz sind die fehlende Gewichtszunahme, das niedrige Hypoglykämierisiko und die gute Verträglichkeit. Zu den wichtigsten Einschränkungen

gehören neben der schwächeren Wirksamkeit das Fehlen von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie der hohe Preis. Verglichen mit dem Inkretinmimetikum Exenatide verursacht Sitagliptin seltener gastrointestinale Symptome, und es kann oral eingenommen werden. Allerdings sinkt unter Sitagliptin das Körpergewicht nicht. Der therapeutische Stellenwert dieser Substanz mit einem vollständig neuen Wirkprinzip ist zurzeit nicht abschließend zu beurteilen. Vielleicht ist Sitagliptin der Anfang einer neuen Entwicklungsreihe.

Neue Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung der Imatinib-resistenten Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) Leukämien¹⁾

Die Therapieergebnisse bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Imatinib²⁾, einem Inhibitor verschiedener Tyrosinkinasen, u. a. des für die Ph+ CML charakteristischen Fusionsproteins, BCR-ABL, mit konstitutiver Tyrosinkinaseaktivität sind einer der wichtigsten Fortschritte in der Behandlung von Tumorerkrankungen im letzten Jahrzehnt. Nach fünfjähriger Beobachtungszeit der International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS-Studie) lag die geschätzte Rate an kompletten zytogenetischen Remissionen in der STI571 (Imatinib)-Gruppe bei 87%, das progressfreie Überleben bei 83% und das Gesamtüberleben bei 89% (1). Leider sind die Therapieergebnisse mit Imatinib in der akzelerierten Phase bzw. Blastenkrise der CML oder der Ph+ akuten lymphatischen Leukämie deutlich schlechter (z. B. medianes Überleben der Ph+ ALL oder lymphatischen Blastenkrise der CML nur 4,9 Monate) (2). Verantwortlich sind hierfür das Auftreten zusätzlicher zytogenetischer Anomalien neben dem Ph-Chromosom und von Mutationen im BCR-ABL-Gen, die infolge von Konformationsänderungen im BCR-ABL-Protein die Bindung von Imatinib an Zielstrukturen verändern. Um diese Resistenzen zu verhindern, wurden neue Tyrosinkinase-(TK)-Inhibitoren (z. B. Dasatinib³⁾, Nilotinib⁴⁾ entwickelt, die *in vitro* deutlich wirksamer sind als Imatinib und Aktivität gegen die meisten erworbenen BCR-ABL-Mutationen aufweisen. Diese neuen TK-Inhibitoren hemmen neben der BCR-ABL-Kinase weitere onkogene Kinasen wie z. B. Dasatinib die Kinasen der SRC-Familie.

Dasatinib und Nilotinib sind inzwischen in Phase-1- und Phase-2-Studien hinsichtlich Wirksamkeit und kurzfristiger Toxizität bei Patienten mit CML und

Ph+ ALL untersucht worden (2). Am Beispiel von Dasatinib, einem oral zu verabreichenden TK-Inhibitor, sollen im Folgenden kurz klinische Studienergebnisse zur Behandlung Imatinib-resistenter Ph+ Leukämien vorgestellt werden. In einer Phase-1-Studie wurden insgesamt 84 Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien der CML oder mit Ph+ ALL, die Imatinib nicht mehr vertrugen oder gegenüber Imatinib resistent waren, mit unterschiedlichen Dosen von Dasatinib (15–240 mg/Tag) behandelt (3). Ein komplettes hämatologisches Ansprechen wurde bei 37 von 40 Patienten und ein gutes („major“) zytogenetisches Ansprechen bei 45% der Patienten in chronischer Phase erreicht. Die hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten waren bei Patienten mit akzelerierter Phase oder in Blastenkrise der CML bzw. Ph+ ALL deutlich schlechter (gutes hämatologisches Ansprechen bei 31 von 44 bzw. zytogenetisches Ansprechen bei 25% der Patienten). Das hämatologische Ansprechen auf Dasatinib von Patienten mit chronischer oder akzelerierter Phase der CML war bei allerdings noch kurzer medianer Beobachtungsdauer zwischen 5 und > 12 Monaten über Zeiträume von 2–19 Monaten nachweisbar. Demgegenüber rezidivierten trotz initial gutem hämatologischen und zytogenetischen Ansprechen bei einer medianen Beobachtungsdauer von nur vier Monaten alle Patienten mit Blastenkrise einer CML oder Ph+ ALL sehr rasch. Kein Ansprechen auf Dasatinib zeigten Patienten mit der T315I-Mutation, der einzigen Mutation, die auch bereits in präklinischen Untersuchungen eine Kreuzresistenz gegenüber Imatinib, Dasatinib und auch Nilotinib gezeigt hatte. In einer Phase-2-Studie bei insgesamt 186 Patienten mit CML und Resistenz gegenüber oder Unverträglichkeit von Imatinib lagen unter einer täglichen Dosis von 140 mg Dasatinib die hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten bei 90% bzw. 52% (4).

Dasatinib (Sprycel[®]) wurde im November 2006 von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Erwachsenen mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib zugelassen. Angezeigt ist Dasatinib angesichts fehlender Therapiealternativen auch für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ ALL oder lymphatischer Blastenkrise der CML, um z. B. den Zeitraum bis zu einer allogenen Stammzelltransplantation zu überbrücken.

Dasatinib wird im Menschen sehr stark metabolisiert, wobei neben dem Hauptenzym CYP3A4 weitere Enzyme an der Entstehung von Metaboliten beteiligt sind. Dementsprechend gibt es eine Vielzahl von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die bei der Verordnung von Dasatinib unbedingt beachtet werden müssen, um entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen. Wirkstoffe, die CYP3A4 stark hemmen (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika) können bei gleichzeitiger Anwendung mit Dasatinib die Plasmakonzentrationen von Dasatinib erhöhen. Arzneimittel, die eine CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut) können die Plasmakonzentration von Dasatinib verringern (5). Zu beachten ist auch, dass eine langfristige Hemmung der Magensäuresekretion durch Histamin-2-Blocker oder Protonenpumpeninhibitoren die Resorption von Dasatinib verringert.

Kurzfristig auftretende unerwünschte Wirkungen von Dasatinib in den klinischen Studien sind neben Myelosuppression (insbesondere Neutro- und Thrombozytopenie), Flüssigkeitsretention bis hin zu Pleura- und Perikardergüssen, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Diarrhoe und Hautausschlag. Klinisch relevante Unterschiede

¹⁾ Siehe auch Beitrag „Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung“ auf Seite 94

²⁾ Glivec[®] 400 mg, 30 Stück 3179,30 Euro (Reimporte beachten)

³⁾ Sprycel 70 mg, 56 Stück 5131,20 Euro

⁴⁾ Noch nicht im Handel

im Toxizitätsprofil zwischen Dasatinib, Nilotinib und Imatinib, die aus einer unterschiedlichen Hemmung der Tyrosinkinase in normalen Körperzellen, vermutlich aber auch aus anderen Wirkungen der TK-Inhibitoren resultieren, verdeutlichen die Bedeutung der Pharmakovigilanz, um mittel- und langfristige auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zuverlässig zu erfassen.

Literatur

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
2. Schiffer CA: BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 258–265.
3. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al.: Dasatinib in imatinib-resistant Philadel-

phia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531–2541.

4. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al.: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.

5. Bristol-Myers Squibb: Fachinformation „Sprycel™ Filmtabletten“. Stand: November 2006.

*Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin
wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de
Dr. med. Frank Rothmann, Potsdam
frothmann@klinikum-evb.de*

FAZIT

Dasatinib und das ähnlich gut wirksame, noch nicht zugelassene Nilotinib sind wichtige neue Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Behandlung von Patienten mit CML und Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib. Beide Wirkstoffe werden vermutlich die unbefriedigenden Therapieergebnisse von Imatinib bei Patienten mit fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase, Blastenkrise) oder Ph+ ALL nicht entscheidend verbessern.

Unterschiede im Toxizitätsprofil im Vergleich zu den beiden anderen, derzeit verfügbaren Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Nilotinib), wichtige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und die sehr hohen Jahrestherapiekosten von Dasatinib (bei der derzeit empfohlenen Dosierung von 2 x 70 mg/Tag ca. 65.000 Euro/Jahr) sind beim Einsatz von Dasatinib zu beachten.

Wobenzym N® – ist die Wirksamkeit wirklich nachgewiesen?

Vor dem aktuellen Hintergrund der Kostendiskussion von Arzneimitteln und deren Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenversicherungen soll eine kritische Durchsicht der Literatur den Nutzen und die Kosten einer Therapie mit dem Enzympräparat Wobenzym N® bei Entzündungen beleuchten.

Das Präparat Wobenzym N® enthält laut Roter Liste und Firmenangaben die aus dem Schweinepankreas gewonnenen Serin-Endopeptidasen Trypsin und Chymotrypsin sowie Pankreatin. Außerdem enthält es die Cystein-Endopeptidasen Bromelain (isoliert aus dem Presssaft des Strunkes der reifen Ananas), Papain (gewonnen aus dem Milchsaft der unreifen Früchte des Papayabaumes) und das Flavonoid Rutosid (aus den Knospen des japanischen Pagodenbaums).

Nach Angaben der Firma Mucos und der Roten Liste soll das Medikament bei Entzündungsreaktionen eingesetzt werden, die von Entzündungen der Harn- und Geschlechtsorgane über Prellungen,

Zerrungen, Verstauchungen bis hin zur Entzündung der Atmungsorgane und Stirnhöhlen oder auch einer Thrombophlebitis reichen. Auf der Homepage der Firma Mucos wirbt der Hersteller zusätzlich mit einem Einsatz zur unterstützenden Therapie einer Multiplen Sklerose (www.mucos.cz/ger/).

Die Wobenzym-N®-Dragees sind magensaftresistent und ermöglichen so nach oraler Applikation einen sicheren Transport der Enzyme in den Dünndarm. Eine berechtigte Frage im Zusammenhang mit der oralen Applikation von Enzympräparaten ist immer, ob Enzyme überhaupt über den Darm aufgenommen werden können und wenn ja, ob ihre Enzymaktivität dann noch im Blutplasma erhalten ist. Dies konnte bislang nur für das Enzym Bromelain in vivo nachgewiesen werden. Der Vergleich von Bromelain im Plasma mit der oral applizierten Menge ergab eine Resorptionsquote von 0,006%. Das Enzym behielt nach Aufnahme in die Blutbahn seine proteolytische Aktivität (1). Eine In-vitro-Stu-

die untersuchte in einem Caco-2-Darmzellenmodell die Resorption weiterer der in Wobenzym enthaltenen Proteine und wies auch für diese eine Resorption in enzymatisch aktiver Form nach. Da dem Modell allerdings die Mucusschicht fehlt, die für Makromoleküle eine Diffusionsbarriere darstellt, können diese Ergebnisse nicht auf die Situation in vivo übertragen werden (2).

Für die Bewertung wurden nur Studien zu Indikationsgebieten herangezogen, die in der Roten Liste für Wobenzym N® aufgeführt sind. Eine genauere Eingrenzung von „Entzündung“ erfolgte nach der Information für Fachkreise im Internet der Firma Mucos (www.wobenzym.de). Die Datenbanken von Medline und Embase dienten zur Recherche. Zielkriterium für die Suche waren randomisierte und kontrollierte klinische Studien im Zeitraum von 1990 bis 2007 für den Begriff „Wobenzym“. Diesem Zielkriterium entsprachen 14 Studien aus Embase und 13 aus Medline, wobei fünf Studien in beiden Datenbanken ver-

treten waren. Sieben Studien waren in russischer, tschechischer oder georgischer Sprache publiziert und konnten aus diesen Gründen nicht analysiert werden. Darüber hinaus wurde Medline nach allen in Wobenzym N[®] enthaltenen Enzymen einzeln auf das Zielkriterium hin durchsucht. Zusätzlich wurden auch fünf Studien aus Literaturquellen der Firma Mucos für die Auswertung herangezogen und kritisch bewertet. Eine Einschränkung stellt die Qualität des Zahlenmaterials dar. Vor allem die Studien aus Literaturquellen der Firma Mucos enthalten biostatistisch nicht immer überprüfbare Ergebnisse. Die Aussagekraft der Studien wird hierdurch geschmälert und die Wirksamkeit lässt sich daher nicht abschließend beurteilen.

Insgesamt ergab sich ein Kollektiv von 19 Studien zur kritischen Bewertung, von denen 16 randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden. Als Kontrollgruppe wurde in zwölf Studien Placebo eingesetzt. In elf dieser Studien war das Enzympräparat überlegen, in einer Studie zeigte sich kein Unterschied zu Placebo (3). In den vier Studien mit der Vergleichsmedikation Diclofenac oder Gold ergab sich kein Unterschied. Untersuchte Indikationen waren Arthrose (4), Adnexitis (5), Ödeme (6), Entzündung, Heilung und Schmerzen nach Operation, Rheumatoide Arthritis (7), Sprunggelenkverletzungen (8), Sinusitis (9) und Thrombophlebitis (10).

Häufigkeit und Schwere der beschriebenen unerwünschten Wirkungen von Wobenzym N[®] waren in nahezu allen Studi-

en mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Am häufigsten traten Beschwerden des Gastrointestinaltrakts auf, vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Gastritis und Stuhlverfärbungen. Die Ereignisse wurden alle als leicht bis mittelschwer klassifiziert. In der Roten Liste wird auf eine in Einzelfällen auftretende schwere allergische Reaktion, die bis hin zum anaphylaktischen Schock führen kann, hingewiesen. Es wurde jedoch in keiner der analysierten Studien von einem derartigen Fall berichtet. Vermutlich reichte die Anzahl an Studienpatienten nicht aus, um dieses seltene Ereignis abzubilden.

Kosten

Ein Großteil der durchgeführten Studien verwendete die maximale tägliche Dosis von 30 (!) Dragees. Bei einer Therapiedauer von 14 Tagen muss der Patient hierdurch Kosten in Höhe von 63 Euro bis 92,40 Euro einkalkulieren. Wir können uns schwer vorstellen, wie man einen Patienten außerhalb einer Studie

dazu bringen kann, 30 Dragees an einem Tag einzunehmen, die er dann auch noch selber bezahlen muss. Verordnet man die in der Roten Liste angegebene Dosis von dreimal zwei Dragees pro Tag Wobenzym N[®], bleibt man weit unter den Dosen, die in den meisten Arbeiten getestet wurden. Eine Vergleichstherapie mit 100 mg eines gängigen Diclofenac-Generikums in retardierter Form kostet für den gleichen Zeitraum ca. 3,90 Euro. Wobenzym[®] ist als OTC-Präparat nicht zulasten der GKV verordnungsfähig.

Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser angefordert werden kann.

*Daniel Schmidt und
Prof. Dr. med. Stephanie Läer,
Düsseldorf
Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

FAZIT

In randomisierten klinischen Studien ist Wobenzym N[®] in den angegebenen Indikationsgebieten im Bereich von Entzündungsreaktionen zwar einer Placebotherapie überlegen, nicht jedoch einer Vergleichstherapie mit Diclofenac oder Gold. Da die vorliegenden Literaturquellen jedoch biostatistisch nicht immer überprüfbare Ergebnisse enthalten, ist die Aussagekraft der Studien geschmälert, und die Wirksamkeit lässt sich daher nicht abschließend beurteilen. Wobenzym N[®] ist auch nicht verträglich

als die Vergleichstherapie. Demgegenüber schlagen bei Wobenzym N[®] erheblich höhere Tagestherapiekosten mit Einnahmen großer Mengen an Dragees im Vergleich zur täglichen Einmalapplikation z.B. eines Diclofenac-retard-Präparates zu Buche. Für die angegebenen Indikationsgebiete ergeben sich für die Patienten nach Studienlage daher keine Vorteile, sondern sogar nur Nachteile, insbesondere, wenn die Therapiekosten berücksichtigt werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Antioxidantien – mehr Schaden als Nutzen

Seit Linus Pauling mit seiner Vision von hochdosierten Vitaminen den Anstoß zur Entwicklung der so genannten orthomolekularen Medizin gab, ist die zusätzliche Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen in weiten Kreisen

„ernährungsbewusster“ Menschen zu einem selbstlaufenden Ritual geworden. Innerhalb kürzester Zeit entwickelte sich ein riesiger Markt, deren Vertreter (fast) alles versprechen: Gesunderhaltung, Aktivität, Vitalität, Lebensfreude

bis hin zum „Anti-Aging-Durchbruch“.

Es ist deshalb sehr wünschenswert, wenn wenigstens die Ärzte ab und zu auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt werden.

Eine inhaltsschwere Metaanalyse

Aus einer umfangreichen Metaanalyse (1) seien die Ergebnisse zitiert, die aus methodisch einwandfreien Studien (Low-bias-risk-trials) resultieren: 47 plazebo-kontrollierte, randomisierte, verblindete Studien mit 180.938 Teilnehmern, die im Rahmen einer Primär- oder Sekundärprävention zusätzlich Vitamine und/oder Selen bekamen: Beta-Carotin 1,2 bis 50,0 mg (Mittel 17,8 mg), Vitamin A 1.333 bis 200.000 IE (Mittel 20.219 IE), Vitamin C 60 bis 2000 mg (Mittel 488 mg), Vitamin E 10 bis 5000 IE (Mittel 569 IE), Selen 20 bis 200 µg (Mittel 99 µg) täglich oder jeden zweiten Tag über 28 Tage bis 12 Jahre (Mittel 2,7 Jahre). In Tabelle 1 wird gezeigt, dass durch die Antioxidantien die Sterblichkeit im Vergleich zu Plazebo um absolut 4,35% erhöht wurde (15,51% minus 11,16%). Der NNK-Wert von 23 bedeutet, dass jeder 23. Todesfall bei den Studienteilnehmern auf die meist langfristige und oftmals unphysiologisch hoch dosierte Applikation von Antioxidantien zurückzuführen ist. Dieser negative Effekt trat vor allem bei Beta-Carotin (relatives Risiko, RR: 1,07; 95% CI: 1,02–1,11), Vitamin A (RR: 1,16; 95% CI: 1,10–1,24) und Vitamin E (RR: 1,04; 95% CI: 1,01–1,07) auf. Vitamin C und Selen hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die Mortalität.

Nachfolgend soll an einem typischen Literaturbeispiel der Sachverhalt konkretisiert werden.

Heart Protection Study (HPS)

In der HPS (2) wurde ein Vitamin-Cocktail (E, C, Beta-Carotin) im Rahmen der Sekundärprävention (Hochrisiko-Patienten mit koronarer Herzkrankheit usw.) über fünf Jahre gegen Plazebo verglichen (Tabelle 2).

Es ist zu erkennen, dass in der Vitamingruppe Todesfälle etwas häufiger auftraten als in der Plazebogruppe. Bei großen vaskulären Ereignissen gab es keine Unterschiede. Übrigens spielte es auch keine Rolle, ob die Patienten Nichtraucher, Exraucher oder Raucher waren. Die geprüften Vitamine bieten keinen Schutz.

Tabelle 1: Gesamt mortalität [modifiziert nach (1)]

| Ereignis | Plazebo (n = 81.843) % | Antioxidantien (n = 99.095) % | ARR % | NNK n | Relatives Risiko (RR) (95% CI) |
|------------|------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|-----------------------------------|
| Mortalität | 11,16 | 15,51 | - 4,35 | 23 | 1,05 (1,02–1,08) |

ARR: absolute Risikoreduktion (ein negativer Wert bedeutet eine Risikoerhöhung durch Antioxidantien)

NNK: Number-needed-to-kill (100 dividiert durch negative ARR)

Relatives Risiko nach »Random-Effects-Model«

CI: Konfidenzintervall

Tabelle 2: Heart-Protection-Study, HPS [modifiziert nach (2)]

| 20.536 Patienten (40–80 Jahre, 75 % Männer) mit koronarer Herzkrankheit (Herzinfarkt, Angina pectoris, Bypass, Angioplastie) oder ischämischem Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, Claudicatio intermittens, Diabetes mellitus 1 oder 2 oder behandelter Hypertonie. Komedikation: Acetylsalicylsäure, Beta-blocker, ACE-Hemmer usw. Randomisation: Kombination antioxidativer Vitamine (600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C, 20 mg Beta-Caroten täglich) versus Plazebo. Beobachtungsdauer: fünf Jahre. | | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------|----------|--|
| Ereignis | Plazebo (n = 10.267) % | Vitamine (n = 10.269) % | ARR % | NNK n | |
| Gesamt mortalität | 13,5 | 14,1 | - 0,6 | 167 | |
| Mortalität, vaskulär | 8,2 | 8,6 | - 0,4 | 250 | |
| Mortalität, vaskulär, koronar | 6,1 | 6,5 | - 0,4 | 250 | |
| Mortalität, nicht vaskulär | 5,3 | 5,5 | - 0,2 | 500 | |
| Großes vaskuläres Ereignis* | 22,5 | 22,5 | 0 | – | |

* Nicht tödlicher Herzinfarkt, koronarer Tod, nicht tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder koronare oder nicht koronare Revaskularisation

NNK: Number-needed-to-kill.

Finden die Ergebnisse der Metaanalyse Eingang in das Denken der Menschen?

Wahrscheinlich muss man dem Statistiker Herbert Immich (3) zustimmen, der formulierte: „Der rationale Denker begründet mit Argumenten. Beim archaischen Denker finden Argumente keinen Eingang. Daher ist der rationale Denker dem archaischen hoffnungslos unterlegen, häufig sogar schutzlos ausgeliefert.“

Aus diesem Grund haben es die Hersteller und Vertreiber obskurer Präparate auch nicht nötig, kontrollierte Endpunktstudien durchzuführen und valide Ergebnisse vorzulegen.

Literatur

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.

2. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.

3. Immich H: Paradigma Epidemiologie. St. Peter-Ording: Selbstverlag, 1991.

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

FAZIT

Die adjuvante Gabe hochdosierter „antioxidativer“ Vitamine (Beta-Carotin, Vitamine A, C und E) und/oder von Selen im Rahmen der Primär- oder Sekundärprävention verlängert das Leben der Patienten nicht. Im Gegenteil – nach langfristiger Gabe von Beta-Carotin, Vitamin A und/oder E treten mehr Todesfälle auf als nach Plazebo. Dies bedeutet nicht, dass die gelegentliche Einnahme von Vitaminen in niedrigen Dosen schädlich wäre.

Fettsucht und Krebs

Das British Medical Journal (BMJ) befasst sich in einer Serie mit dem „ABC der Fettsucht“. Im neunten Artikel hierzu (1) wird auf den Zusammenhang zwischen Fettsucht und Krebs eingegangen. Die Autoren zitieren eine prospektive Studie der American Cancer Society, die sich auf 900.000 Patienten stützt und zeigt, dass die Fettsucht direkt verbunden ist mit einem erhöhten Risiko, an Krebs zu sterben. Bei beiden Geschlechtern war die Fettsucht signifikant verbunden mit einer höheren Erkrankungsrate bei Ösophagus-, Kolon-, Rektum-, Gallenblasen-, Pankreas- und Nierenkrebs, unabhängig von den Rauchgewohnheiten. Die Fettsucht war ebenso verbunden mit einem erhöhten Krebsrisiko beim Mann bezüglich Magen- und

Prostatakrebs und bei der Frau bezüglich des Brustkrebses (postmenopausal), des Uterus-, Cervix- und Ovarialkrebses.

Über die Ursachen dieses Zusammenhanges zwischen Krebs und Fettsucht kann man bisher nur spekulieren. Bestimmte Hormonspiegel (Sexualhormone, Insulin) können bei Dicken erhöht sein. Diese Hormone sind für die Kontrolle physiologischer Zellprozesse wie Zellwachstum und Differenzierung sowie Metabolismus der Zellen von Bedeutung. Als anderer Weg könnte angesehen werden, dass Adipozyten eine wichtige Quelle proinflammatorischer Zytokine sind. So gibt es Berichte, dass als Ausdruck einer systemischen Entzündung bei Adipösen der CRP-Wert höher liegt (2).

Literatur

1. McMillan DC, Sattar N, McArdle CS: ABC of obesity. Obesity and cancer. BMJ 2006; 333: 1109–1111.
2. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ et al.: c-Reactive protein and the metabolic syndrome in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. Atherosclerosis 2006; Sep 27; Epub ahead of print. **Hö**

FAZIT

Nicht nur das Rauchen, sondern auch die Fettsucht ist ein Risikofaktor für die verschiedensten Krebsarten.

Anorexia nervosa

Die Magersucht wurde in den letzten Jahren verschiedentlich in der Laienpresse behandelt. Es erscheint uns daher sinnvoll, wesentliche Punkte aus einem Übersichtsartikel zu referieren, der im Brit. Med. J. erschien (1).

Die Anorexia nervosa hat die höchste Mortalität aller psychischen Erkrankungen. Ihre Prävalenz beträgt etwa 0,3% bei jungen Frauen. Es finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten, die Relevantes zur Therapie aussagen. Die Störung wird aufgrund positiver Kriterien diagnostiziert, es ist keine Ausschlussdiagnose. Der Kern der Erkrankung ist die extreme Beschäftigung mit der eigenen Figur und des Körpergewichtes. Die Ursachen der Erkrankung sind vielfältig. Sicher erscheint allein eine genetische Prädisposition. Die Erkrankung wird häufig in Familien gefunden, aus denen besonders ehrgeizige, perfektionistische und autistische Menschen stammen. Als *Auslöser* (nicht Ur-

sache) werden familiäre Konflikte, die Herausforderungen der Pubertät oder auch Lerndruck angesehen. Sexueller Missbrauch kann ebenfalls eine Anorexia auslösen, ist aber nicht häufiger in der Vorgeschichte als bei anderen psychiatrischen Erkrankungen. Interessanterweise gehen die Autoren *nicht* auf die gängige Vorstellung ein, die Beachtung überschlanke Models in der Öffentlichkeit spiele als Vorbild eine Rolle. Offenbar gibt es hierzu keine validen Daten.

Die Prognose hängt ganz entscheidend davon ab, ob die Patientin bereit ist, eine Therapie anzunehmen oder nicht. Nicht bewährt hat sich die Methode, die Patientin stationär aufzunehmen und als Belohnung für einen Gewichtsanstieg bestimmte Privilegien (Empfang von Besuchern, Fernseherlaubnis u.a.) zu gewähren. Überhaupt stehen die Autoren der hier referierten Arbeit einer stationären Behandlung sehr skeptisch gegenüber. Die verschiedenen ärztlichen

Eingriffe (wie z.B. Magensonden, Infusionen) können zu Komplikationen führen; der Kontakt zu anderen Anorexia-nervosa-Kranken kann dazu führen, dass die Patientinnen noch Tricks dazu lernen.

Was hilft denn nun? Die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonale Psychotherapie, die bei anderen Essstörungen durchaus sinnvoll sind, helfen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa *nicht*, jedenfalls nach Meinung der hier zitierten Autoren. Da Studien, die den Kriterien der EBM (Evidence Based Medicine) standhalten, nicht vorliegen, kann nur auf Expertenmeinungen verwiesen werden. Nach ihr sollte eine lang dauernde komplexe psychotherapeutische Begleitung erfolgen, die versucht, die psychodynamischen Hintergründe zu begreifen. Die Autoren führen eine große Liste verschiedener psychotherapeutischer Methoden auf, von denen jedoch keine in ihrer Wirksamkeit belegt

ist. Am ehesten erscheint noch eine Familientherapie sinnvoll zu sein.

Eine medikamentöse Behandlung, die einer Kritik standhält, gibt es nicht. Während die Antidepressiva bei der Bulimie gut wirksam sind, sind sie es bei der Anorexia nervosa nicht. Einzelne Erfolge mit Olanzapin führen die Autoren eher auf eine Besserung der Angstzustände und eine durch das Mittel bedingte Anhebung des Appetites zurück. Sie meinen nicht, dass Olanzapin das eigentliche psychische Geschehen beeinflusst. Bei jeder medikamentösen Therapie –

welcher Art und Indikation auch immer – muss die Neigung zu einer Hypokaliämie einkalkuliert werden.

Literatur

1. Morris J, Twaddle S: Anorexia nervosa. *BMJ* 2007; 334: 894–898. Hö

FAZIT

Die Anorexia nervosa hat unter allen psychischen Erkrankungen die höchste Letalität (um 20%). Neben einer genetischen Komponente sind ätiologisch nur Auslösemechanismen bekannt. Die Erkrankung muss aufgrund ihrer Symptomatologie, also nicht allein

durch Ausschluss, diagnostiziert werden. Kognitive Verhaltenstherapie und eine interpersonale Psychotherapie sind nach Meinung der hier zitierten Autoren sicher wirkungslos. Es ist keine Therapiemaßnahme bekannt, die den Kriterien der Evidence Based Medicine standhält.

Morphin tötet den Schmerz, nicht den Patienten

Unter dieser Überschrift veröffentlichte Nigel P. Sykes, der medizinische Leiter eines Londoner Hospizes, einen Artikel im Lancet. Er bricht darin mit viel Enthusiasmus eine Lanze für den Einsatz von Morphine in der Palliativmedizin (1).

1987 veröffentlichte die WHO ihre Rangliste der Analgetika, die Morphine als das wirksamste Mittel bei Tumorschmerz auswies. Seitdem ist der weltweite Verbrauch von Morphine von 3,3 Tonnen im Jahr 1985 auf 28,7 Tonnen im Jahr 2004 gestiegen. Dennoch beobachtet Sykes unter Ärzten und Politikern eine gewisse „Opiophobie“, ein Begriff, den vor mehr als 20 Jahren der amerikanische Pharmakologe John Morgan prägte. Die nach Ansicht von Sykes unbegründete Furcht vieler Mediziner vor den Nebenwirkungen von Morphine mache eine wirksame Schmerzbekämpfung gerade bei schwerstkranken Patienten oft unmöglich. Die beiden meistgenannten Bedenken von Medizinern bei der Verabreichung von Morphine seien zum einen die Suchtgefahr und zum anderen die Gefahr einer Atemdepression. Dem hält Sykes entgegen, dass das Risiko einer Abhängigkeit durch ärztliche Verschreibung bei 0,01 % läge. Auch das Risiko einer Atemdepression scheint ihm sehr gering zu sein, sofern sich die handelnden Ärzte an die in Palliativzen-

ten übliche Praxis von kontrollierter, schrittweiser Erhöhung der Morphindosen hielten. Ärzte, die ihre Patienten im Namen der Schmerzlinderung töten, seien nicht gnädig, sondern inkompetent. Als Beleg seiner Ansicht führt er eine kürzlich veröffentlichte Studie eines US-amerikanischen Projektes (US National Hospice Outcomes Project) (2) an, das den Einsatz von Opioiden und die Überlebensdauer von 725 Hospizpatienten mit Krebs im Endstadium, Lungen- oder Herzleiden in Beziehung setzte. Es stellte sich heraus, dass selbst die Gabe von 1,8 g Morphine und mehr täglich – also 15-mal höher als die durchschnittliche Dosis für Hospizpatienten in Großbritannien und Japan – sich nicht negativ auf die Überlebensdauer auswirkte. In 92 % der Fälle hing die Überlebensdauer der Patienten von der Schwere ihrer Krankheit ab, in nur 8 % der Fälle wurde die Überlebensdauer von anderen Faktoren beeinflusst (3).

Sykes macht darauf aufmerksam, dass vor allem in armen Ländern der Einsatz von Morphine in der klinischen Schmerztherapie nur sehr begrenzt oder häufig gar nicht erfolge, obwohl dort weltweit die meisten Opfer von Krebs oder Aids zu beklagen seien. Dabei sollten wirtschaftliche Aspekte nicht der Grund sein – Sykes führt an, dass im Gegensatz zu den teuren künstlichen Opioiden Morphium

mit einem Preis von zirka 10 US-Cent für 10 mg billig ist.

Literatur

1. Sykes NP: Morphine kills the pain, not the patient. *Lancet* 2007; 369: 1325–1326.
2. Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R et al.: Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 532–540.
3. Thorns A, Sykes N: Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making. *Lancet* 2000; 356: 398–399.
4. Roller S: Die Morphine-Gabe – zu selten, zu ängstlich, zu wenig. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 14–16.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2006; Band 34, Sonderheft 1.

Anke Schlicht, Berlin
anke.schlicht@akdae.de

FAZIT

Der Beitrag von Sykes (1) schließt mit den Worten:

„Der Todeszeitpunkt bei Todkranken ist vom Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren abhängig, der Einsatz von

Opioiden ist dabei durchaus vernachlässigbar. Im Gegenteil: Ärzte und Ärztinnen sollten ermutigt werden, Opioide sinnvoll einzusetzen, um unnötiges Leiden am Ende des Lebens zu vermeiden. Lassen Sie uns gemeinsam daran arbeiten!“

Wir können uns dieser Ansicht unbedingt anschließen und verweisen u. a. auf einen Artikel in unserem Januar-Heft, AVP 1/2007 (4). Hinzuzufügen ist, dass die AkdÄ Morphin bei mittleren bis schweren Tumorschmerzen als Opioid der ersten Wahl bewertet (5).

Die Red.

Beugen Statine einer Sepsis bei terminal niereninsuffizienten Patienten vor?

In einer prospektiven Kohortenstudie (1) wurden 1041 zwischen Oktober 1995 und Juni 1998 neu mit der Nierenersatztherapie behandelte Patienten in 81 Dialysezentren in den USA mit dieser Frage bis zum Januar 2005 nachverfolgt. Insgesamt kam es zu 303 Krankenhausaufnahmen wegen Sepsis als primärer Diagnose im genannten Zeitraum. Die Rate von Hospitalisierungen wegen schwerer Infektion betrug in der mit Statinen behandelten Gruppe 41/1000 Patientenjahre, in der nicht mit CSE-Hemmern behandelten Gruppe 110/1000 Patientenjahre ($p < 0,001$). Auch nach Korrektur von demographischen Daten, Dialysemodalität und Komorbiditäten hatte das Ergebnis Bestand: Das Verhältnis der Inzidenzrate für eine Sepsis von mit Statinen gegenüber nicht mit Statinen behandelten Patienten betrug 0,38 (95%-Konfidenzintervall: 0,21–0,67), das heißt, das Risiko, in einem Krankenhaus wegen einer Sepsis aufgenommen zu werden, war für mit einem CSE-Hemmer behandelte Patienten um 63% vermindert. Eine Beeinflussung des Ergebnisses der

Studie durch die Indikationsstellung für Statine wurde unwahrscheinlich gemacht. Folgende Einschränkungen müssen bei der Untersuchung aber gemacht werden: Die Studie war rein beobachtend, Therapieänderungen während der Beobachtungszeiträume wurden nicht erfasst, wobei dies allerdings eher zu einer Verkleinerung des Statineffektes hätte führen müssen. Außerdem kann es sein, dass nur die besser ernährten und damit in einem besseren Zustand befindlichen Patienten überhaupt für eine Statintherapie infrage gekommen sind und bei den „kränkeren“ Patienten in einem schlechten Ernährungszustand diese Medikamente erst gar nicht indiziert waren. Allerdings waren das C-reaktive Protein und Albumin als Entzündungs- und Ernährungsmarker zwischen Statin- und Nichtstatingruppe nicht signifikant unterschiedlich.

Spekuliert wird, ob immunmodulatorische Eigenschaften der CSE-Hemmer einer Krankenhausaufnahme durch schwere Infektionen vorgebeugt haben.

Literatur

1. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE et al.: Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. JAMA 2007; 297: 1455–1464.

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

FAZIT

Die Einnahme eines Statins konnte in dieser prospektiven Kohortenstudie das Risiko einer Hospitalisierung durch Sepsis deutlich und unabhängig von anderen Risikofaktoren vermindern. Bevor prospektive randomisierte Studien zu diesem Thema durchgeführt sind, wird die „Prophylaxe einer Sepsis“ jedoch sicher noch keine Indikation zur Behandlung terminal niereninsuffizienter Patienten mit Statinen darstellen.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Händedesinfektionsmittel

Mittel zur Händedesinfektion (Händedesinfektantien) sind Arzneimittel im rechtlichen Sinne, jedoch nicht apothekenpflichtig. Die Desinfektionsmittel-Liste (1) des VAH (Verbund für angewandte Hygiene) enthält alle auf der Basis von Standardme-

thoden der DGHM (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie) geprüften und für wirksam befundenen Produkte. Die Wirksamkeit gegen folgende Testorganismen ist daher gesichert: Staphylokokken, Enterokokken (jeweils

einschließlich multiresistenter Stämme), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* und *Candida albicans*. Darüber hinaus sind die meisten alkoholischen Handelspräparate begrenzt viruzid, d. h. wirksam gegen be-

hüllte Viren, wie z.B. Influenza-, Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und HI-Viren (Herstellerangaben beachten). Zur Inaktivierung vieler unbehüllter Viren, wie z.B. der enteralpathogenen Noroviren, und zur Abtötung von Dermatophyten sind Spezialpräparate notwendig.

Hygienische Händedesinfektion

(Einreiben in die trockenen Hände):

die häufigste Anwendungsart in der Praxis. Bereits in 30 Sek. erfüllen fast alle alkoholbasierten Präparate aus der Desinfektionsmittel-Liste die Anforderungen der DGHM. Nachdem die Alkohole gewirkt haben und verflogen sind, bleibt je nach Handelspräparat eine kleinere oder größere Menge hautpflegender Substanzen auf den Händen zurück. Einige nicht alkoholische Präparate, vor allem Jod abspaltende Verbindungen in wässriger Lösung, müssen mindestens eine Minute lang angewendet werden und gelten nicht als Mittel der ersten Wahl. Unverträglichkeitsreaktionen sind am häufigsten bedingt durch Parfums und Farbstoffe in den Rezepturen; daher gibt es auch „pure“ Präparate, die nur Alkohole und rückfettende Substanzen enthalten. Je kürzer die Einwirkungszeiten sind, umso wichtiger ist es, sie exakt einzuhalten und alle Regionen der Hände vollständig zu benetzen. Nach Reihenuntersuchungen werden am häufigsten

die Daumen, die Fingerkuppen und die Zwischenfingerräume vergessen.

Chirurgische Händedesinfektion

(erst waschen, dann desinfizieren):

Hier gelten noch strengere Anforderungen an die Präparate, da auch die residente Bakterienflora reduziert werden muss. Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2) gelten nach dem Infektionsschutzgesetz auch für Praxen und für das ambulante Operieren. Hiernach wird die **Waschphase** bei optisch sauberen Händen als Bestandteil der chirurgischen Händedesinfektion **nicht mehr generell als erforderlich angesehen** (2). Zu Dienstbeginn, spätestens aber vor Anlegen der OP-Bereichskleidung, sollten die Hände jedoch gewaschen werden. Eine frühere Empfehlung (3) enthielt bereits die Aussage: Bei Aufeinanderfolge kurzer Eingriffe (Op. + Op.-Pause < 60 Min.) mit geringer Kontaminationswahrscheinlichkeit kann vor dem nächsten Eingriff die Händewaschung unterbleiben. Anschließend erfolgt die **Desinfektion**, bei den meisten Präparaten nur noch über drei Minuten. Während aller nach der VAH-Liste empfohlenen Einwirkungszeiten muss die Haut ständig durch das Desinfektionsmittel feucht gehalten werden. Dafür sind individuell unterschiedliche Volumina notwendig, je nach Größe,

Temperatur und Feuchtigkeit der Hände, sodass in der Liste keine Volumenangaben mehr gemacht werden. Die Tabelle 1 enthält als Auszug aus der VAH-Liste die meistverkauften und bekanntesten Handelsnamen.

Literatur

1. Desinfektionsmittel-Liste des VAH (Stand: 1. Januar 2006). Wiesbaden: mhp-Verlag gmbH, 2006.
2. [Prevention of postoperative surgical wound infection: recommendations of the Hospital Hygiene and Infection Prevention Committee of the Robert Koch Institute]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 377–393.
3. Händehygiene. In: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (Hrsg.): Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2006.

*Prof. Dr. med. U. Höffler, Ludwigshafen
Dr. med. U. Burkhardt, Ludwigshafen
ulrich.hoeffler@klilu.de*

Tabelle 1: Desinfektionsmittel

| Handelsname | Preise Euro/ml Rote Liste 2007 | Händedesinfektion | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | | Hygienisch | | Chirurgisch | |
| | | Einwirkungszeit (min) | | Einwirkungszeit (min) | |
| | | 1/2 | 1 | 3 | 5 |
| Sterillium® | 8,80/500 | konz. | | konz. | |
| Desderman® N | 11,48/450 | konz. | | konz. | |
| Spitacid® | a. A. | konz. | | konz. | |
| Skinman® soft | a. A. | konz. | | konz. | |
| Amphisept® E | 8,80/500 | konz. | | konz. | |
| Sterillium® classic pure | 8,80/500 | konz. | | konz. | |
| Sterillium® Virugard | 9,68/500 | konz. | | konz. | |
| Betaisodona® Lösung | 28,88/500 | | konz. | | konz. |

Die Desinfektionsmittel-Liste des VAH (früher: der DGHM) enthält noch weitere 80 Präparate.

a. A. = auf Anfrage; konz. = konzentriert (anzuwenden)

Antihypertensiva in der Schwangerschaft

Anfrage aus der Praxis

Es erreichte uns folgende Anfrage eines praktischen Arztes: „Ich betreue eine 26-jährige hypertensive Patientin, die gegenwärtig mit Metoprolol, Hydrochlorothiazid, Ramipril und Amlodipin behandelt wird und nun den Wunsch äußert, schwanger zu werden. Was ist zu tun?“

Antwort

Wir gehen bei der Beantwortung der Frage davon aus, dass eine essentielle Hypertonie vorliegt, die wegen der Vierfachmedikation als schwer einstellbar anzusehen ist.

Bewährte Antihypertensiva in der Schwangerschaft sind Methyldopa und Dihydralazin, mit Einschränkungen auch Metoprolol. Aufgrund langjähriger Erfahrungen gilt Methyldopa als Mittel der ersten Wahl und kann in allen Phasen der Schwangerschaft gegeben werden. Dihydralazin gehört zu den am längsten bei Schwangerschaftshypertonie verwendeten Wirkstoffen, ohne dass sich Anzeichen für Teratogenität ergeben hätten.

Als Mittel der zweiten Wahl können ältere, beta-1-spezifische Betablocker wie Metoprolol eingesetzt werden (1–5). Zu beachten ist hier, dass Betablocker plazentagängig sind und als Folge beim Neugeborenen eine Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie auftreten kann. Die meist milden Symptome verschwinden innerhalb der ersten 48 Stunden post partum, erfordern aber eine aufmerksame Überwachung des Neugeborenen.

Für Hydrochlorothiazid konnte im ersten Trimenon kein Anstieg der Fehlbildungsrate nachgewiesen werden (6). Jedoch wurden im letzten Trimenon vereinzelt Fälle von Thrombozytopenie beobachtet (7). Außerdem ist bei Daueranwendung auf eine Verminderung der uteroplazentaren Perfusion durch Hypovolämie zu befürchten.

Ungeeignet sind – insbesondere als Dauermedikation in der Schwangerschaft – aus unterschiedlichen Gründen Kalziumkanalblocker, AT₂-Rezeptorantagonisten, Diuretika, Reserpin u.a.

Empfohlenes Vorgehen

Zunächst sollte die nichtmedikamentöse Therapie des Hypertonus ausgeschöpft werden (→ Normalgewicht). Wir empfehlen im vorliegenden Fall die Fortführung der Metoprololtherapie. Sollte sich darunter der Blutdruck nicht auf vertretbare Werte einstellen lassen (was zu befürchten ist), kann zusätzlich Methyldopa auch in Kombination mit Dihydralazin versucht werden. Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, muss der Patientin in aller Deutlichkeit gesagt werden, dass eine Schwangerschaft für sie ein erhebliches Risiko bedeutet, da die Hypertonietherapie in der Gravidität nach wie vor unbefriedigend ist.

Literatur

1. Bodin NO, Flodh H, Magnusson G et al.: Toxicological studies on metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh) 1975; 36: 96–103.
2. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O et al.: A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 505–510.
3. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Millicz J: Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 354–359.
4. Oumachigui A, Vergheze M, Balachander J: A comparative evaluation of metoprolol and methyldopa in the management of pregnancy induced hypertension. *Indian Heart J* 1992; 44: 39–41.
5. Sandstrom B: Adrenergic beta-receptor blockers in hypertension of pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1982; 1: 127–141.

6. Heinonen OP, Shapiro SS, Slone D: Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

7. Rodriguez SU, Leikin SL, Hiller MC: Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *N Engl J Med* 1964; 270: 881–884.

*Prof. Dr. med. Ekkehard Haen
cand. rer. nat. Susanne Knuth
cand. rer. nat. Thomas Schach*

*Dr. med. Wolfgang Paulus, Ravensburg
paulus@reprotox.de*

FAZIT

Zur Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft stehen leider nur wenige ältere Medikamente (Methyldopa und Dihydralazin, Metoprolol) zur Verfügung, von denen die ersteren beiden den Nachteil haben, wegen einer kurzen Wirkdauer mehrfach am Tag verabreicht werden zu müssen.

Drotrecogin alfa bei Kindern mit schwerer Sepsis nicht wirksam

Wir hatten über Drotrecogin bei schwerer Sepsis (des Erwachsenen) im Juli 2006 berichtet (AVP 3, Seite 69). Dort war aufgrund der vorliegenden Daten die Vermutung ausgesprochen worden, dass sich bei einem APACHE-SCORE von über 25 nach 30 Monaten noch ein Überlebensvorteil zeigte. Unterhalb eines APACHE-SCORE von 25, d.h. bei weni-

ger schweren Sepsisfällen, war kein Überlebensvorteil festzustellen.

Jetzt wurde eine ebenfalls randomisierte, sehr aufwändige Studie (1) bei 477 Kindern (Alter 38. Schwangerschaftswoche bis 17 Jahre) vorgelegt. Sie zeigte keinen Überlebensvorteil, auch nicht bei besonders schweren Fällen.

Literatur

1. Nadel S, Goldstein B, Williams MD et al.: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 836–843. Hö

Schützt die HPV(Human Papilloma Virus)-Vakzine vor jedem Zervixkarzinom und vor anderen HPV-Tumoren?

Im Mai-Heft 2007 des N Engl J Med (NEJM) sind einige Publikationen erschienen, die neue Ergebnisse klinischer Studien, aber auch offene Fragen zur HPV-Impfung erörtern.

Zwei klinische Studien an > 12.000 Frauen im Alter zwischen 15 und 26 Jahren (1) und an 5.455 Frauen im Alter zwischen 16 und 24 Jahren (2) zeigten nach dreijähriger Beobachtung einen hohen typenspezifischen Impfschutz¹⁾ (nahe 100%) vor präkanzerösen Epithelläsionen (CIN²⁾ 2,3) (1) und vor HPV-induzierten anogenitalen Erkrankungen (Genitalwarzen, Vulva- oder Vaginalneoplasien) (2), wenn es sich um nicht primär infizierte Probandinnen handelte. Bei bereits infizierten Probandinnen und ohne Rücksicht auf Typenspezifität ist die Schutzrate niedriger: Bei Einschluss bereits infizierter Frauen betrug die Schutzrate vor präkanzerösen CIN 2,3 44% (26–58%) und bei Einschluss aller HPV-Serotypen 17% (1–31%) (1) sowie bei Vulva- und Vaginalläsionen ohne Rücksicht auf Typenspezifität 34% (15 bis 49%) (2).

Dieses Ergebnis zeigt trotz des unbestrittenen Impferfolges die Grenzen dieser Impfung. Diese sind mit zwei Vorbedingungen zu kennzeichnen:

1. noch nicht infizierte Impflinge und
2. typenspezifische Protektivität.

Bei der Planung einer allgemeinen HPV-Impfempfehlung ist demnach eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung anzustellen, die auch kritische Fragen einschließt, deren Beantwortung auf Grenzen der Impfung stößt (3; 4), wie beispielsweise

- Impfung infizierter Frauen?
- Impfung sexuell aktiver Frauen?
- Impfung ohne Rücksicht auf Serotypen?

Hier tut sich die Frage auf, ob angesichts dieser Studienergebnisse die bisherigen Überlegungen zur Effektivitätssteigerung des HPV-Impfstoffs durch Typenanreicherung uneingeschränkte Gültigkeit beanspruchen können, eine Hoffnung, wie sie beispielsweise von Franco und Harper ausgesprochen worden ist. Die Autoren haben die Steigerung der Schutzrate eines HPV-Impfstoffes so beschrieben (5), dass eine Erhöhung der Effektivität eines HPV-Impfstoffes von jetzt etwa

70% auf über 90% zu erwarten sei, je nach Zusatz eines der heute weiter bekannten 15 onkogenen Virustypen. An einer solchen Erweiterung des Impfstoffes wird bereits gearbeitet.

In einer weiteren Publikation des NEJM befasst sich eine Fallkontrollstudie mit dem Vorkommen von HPV bei oropharyngealem Karzinom (6). Es wurden 100 Patienten mit einem oropharyngealen Krebs mit 200 Patienten ohne einen solchen Tumor verglichen. Dabei fand sich eine signifikante Assoziation zwischen oraler HPV-16-Infektion und oropharyngealem Karzinom, unabhängig von den Risikofaktoren Tabak und Alkohol. Dieses Ergebnis eröffnet die Möglichkeit eines Impfschutzes vor extragenitalen HPV-induzierten Tumoren.

Literatur

1. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–1927.

2. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 1928–1943.

¹⁾ Die derzeitigen Impfstoffe immunisieren gegen die beiden bedeutsamsten onkogenen HPV 16 + 18. Es existieren noch andere Serotypen. Cervarix® (HPV 16 + 18) in Deutschland nicht im Handel; Gardasil® (16 + 18 und 6 + 11)

²⁾ CIN = cervicale intraepitheliale Neoplasie, ab Stadium 3 Präcancerose

3. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Human papillomavirus vaccine – opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 1990–1991.

4. Sawaya GF, Smith-McCune K: HPV vaccination – more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1991–1993.

5. Franco EL, Harper DM: Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388–2394.

6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al.: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944–1956.

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

FAZIT

Die HPV-Impfung bringt großen Nutzen, hat aber auch Grenzen, die jedoch voraussichtlich weiter vorgeschoben werden können.

In eigener Sache

Georg Klemperer – ein sehr fortschrittlicher Gründervater

Im März dieses Jahres vergab die Ärztekammer Berlin erstmals die Georg-Klemperer-Ehrendadel und -Medaille an Dr. med. Thea Schirop, Andrew Herxheimer, M.D. FRCP und Dr. med. Hans-Herbert Wegener – alle drei haben sich in hohem Maße um die Medizin und die Ärzteschaft in Berlin verdient gemacht.

Der Mann, dessen Namen die neu geschaffene Auszeichnung trägt, gehörte zu den Gründungsmitgliedern der Vorgängerorganisation der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die 1911 vom Ausschuss des Congresses für Innere Medizin (ab 1920 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) als „Arzneimittel-Kommission“ ins Leben gerufen worden war (1).

Der Hintergrund dessen waren die erheblichen Missstände im Arzneimittelwesen jener Zeit. Der Arzneimittelmarkt zu Beginn des vorigen Jahrhunderts war so gut wie unreguliert. Die Preise waren abnorm, man bewarb die Medikamente bei Fach- wie Laienpublikum wahrheitswidrig. Es herrschte eine unsinnige Überproduktion; neben hoch wirksamen, zum Teil noch heute verwendeten Pharmaka, wurden therapeutisch nutzlose und Präparate mit fragwürdiger oder sogar schädlicher Wirkung vertrieben. Die Zusammensetzung ein und desselben Medikaments wechselte, häufig wurde die Zusammensetzung gar verheimlicht;

mehrfache bis vielfache Namen für ein und dieselbe Substanz oder einfache Mischungen erschwerten den Ärzten die Verschreibung. Insgesamt fehlte es den Medizinern an Orientierung.

Von den wenigen Gesetzen für den Arzneimittelmarkt war die „Verordnung be-

entbehrten staatlicher Kontrolle ebenso wie die Werbung für Arzneimittel (2; 3). Angesichts dieser Unzulänglichkeiten entstand aus der Ärzteschaft heraus der Wunsch, hier Abhilfe zu schaffen.

Klemperer war Mitglied des Congresses für Innere Medizin, und da er sich seit

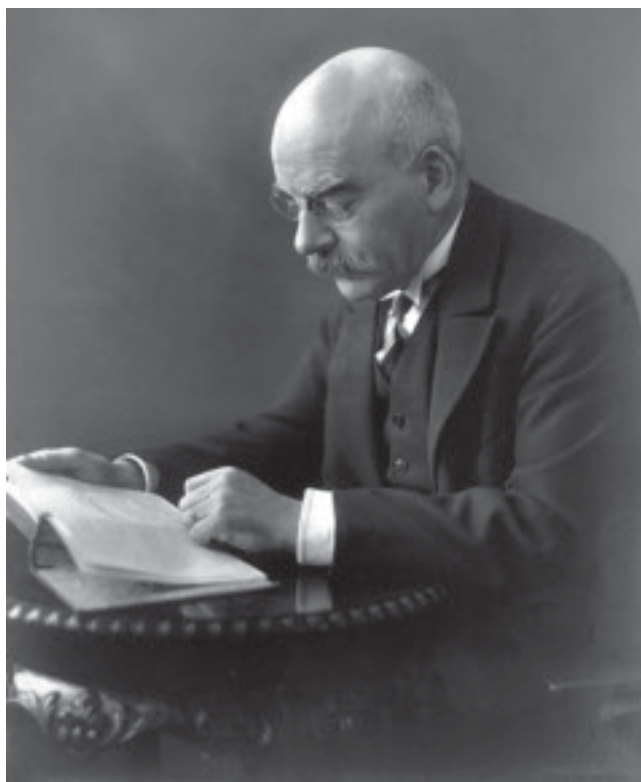
Jahren intensiv mit dem Problem einer rationalen Pharmakotherapie befasst hatte, lag es nahe, ihn in die neu gegründete Arzneimittel-Kommission zu berufen. Fünf größtenteils klinisch tätige Mediziner bildeten die Arzneimittel-Kommission:

Friedrich Penzoldt, Adolf Schmidt, Rudolf Gottlieb, Wolfgang Heubner und Georg Klemperer.

Den Vorsitz übernahm Friedrich Penzoldt (1; 2). Erklärtes Ziel war es, den Arzneimittelmarkt in medizinisch verantwortungsvolle Bahnen zu lenken und den Kollegen Orientierung zu geben.

Georg Klemperer begleitete die Kommission von 1911 bis Ende der 20er Jahre.

In diese Zeit fiel die erste Herausgabe einer Positiv- und Negativliste, die Gründung einer Geschäftsstelle, die sämtliches Material über neue Arzneimittel sammelte und zwecks Information der deutschen Ärzteschaft bereithielt, der Entschluss, ein Arzneimittelprüfungs-



Georg Klemperer

Foto: „Berliner Ärzte“

treffend den Verkehr mit Arzneimitteln“ von 1901 schon die wichtigste. Sie regelte aber lediglich den Vertrieb und teilte die Medikamente in apothekenpflichtige und nicht-apothekenpflichtige ein. Die klinische Erprobung, die Prüfung ihrer chemischen Zusammensetzung sowie ihres therapeutischen Nutzens

amt zu gründen sowie die ersten drei Auflagen eines Arzneiverordnungs-Buches.

Alle Unternehmungen gestalteten sich äußerst schwierig. Die Pharmaindustrie leistete heftigen Widerstand, aber auch aus der Ärzteschaft war die Resonanz nicht immer positiv. Der Erste Weltkrieg unterbrach die Arbeit der Kommission; erst 1920 begann man erneut.

1923 gewann Georg Klemperer, der im gleichen Jahr den Kommissionsvorsitz von Friedrich Penzoldt übernommen hatte, neben der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin die Krankenkassenverbände als weiteren Träger zur Mitarbeit (1; 2).

Zur Gründung eines Arzneimittelprüfungsamtes kam es nicht. Es fehlten die Mittel; ein Spendenaufruf unter den deutschen Ärzten brachte nicht den gewünschten Erfolg, die Inflation tat ihr Übriges. Auch die Geschäftsstelle in Jena wurde mangels Finanzierung wieder aufgelöst. Die Zusammenarbeit mit den Krankenkassen währte nur wenige Jahre. Ihr wichtigstes Ergebnis, nämlich ein „Arzneiverordnungs-Buch“ herauszugeben, das den Ärzten Hilfestellung bei der rationalen Arzneitherapie geben sollte, hat jedoch noch heute Bestand (die 22. Auflage wird derzeit vorbe-

reitet). An der Etablierung dieses Buches hatte Klemperer entscheidenden Anteil.

Die erste Auflage erschien 1925 mit Georg Klemperer, Wilhelm Zinn und P. Reckzeh als Herausgeber im Auftrage der „Gemeinsamen Deutschen Arzneimittel-Kommission“. Auch an der zweiten und dritten Auflage, die 1926 bzw. 1928 erschienen, arbeitete Klemperer maßgeblich mit. Die Stilistik der Einführungstexte trägt deutlich seine Diktion und in der Reihe der Autoren steht er an erster Stelle (2).

Ende der 20er Jahre zog sich Georg Klemperer aus der Arzneimittel-Kommission zurück.

Über sein Wirken in dieser Organisation ist im Einzelnen nicht sehr viel bekannt, da Unterlagen zur Kommissionsarbeit bei der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin nicht mehr vorhanden sind (2). Vielleicht lässt sich jedoch einiges, das er in die Arbeit der Kommission eingebracht haben mag, aus seinem Leben als Mediziner ablesen.

1865 wurde er in Landsberg an der Warthe geboren. Aufgewachsen in einem Rabbinerhaushalt mit sieben Geschwistern, war seine Jugend von materiellen Entbehrungen bestimmt. Dennoch wur-



de für die gute Ausbildung der Kinder gesorgt, und so konnte Georg Klemperer 1882 mit seinem Medizinstudium beginnen, das er 1884 in Berlin fortsetzte.

Sein wichtigster Lehrer wurde der Internist Ernst von Leyden (1832–1910), dessen streng wissenschaftliches Denken und Arbeiten einerseits und uneingeschränkte Hinwendung zum kranken Menschen als Mittelpunkt des ärztlichen Handelns andererseits Klemperer für sein Leben prägten.

Bereits 1886 mit nur 21 Jahren legte er das Staatsexamen ab.

Seine erste Anstellung als Arzt erhielt er in einer privaten Berliner Nervenheilanstalt, wo sein starkes Interesse an der menschlichen Psyche geweckt wurde. Von 1887 bis 1896 arbeitete er als Oberarzt und Dozent an der Charité, danach wieder in einer Privatklinik und eigener Praxis. 1889 hatte er sich habilitiert.

Klemperer erarbeitete sich während dieser Jahre einen ausgezeichneten wissenschaftlichen Ruf, aber diese Arten der ärztlichen Tätigkeit füllten ihn nicht aus. Er empfand es als „lebensrettend“ (wie sein jüngster Bruder Victor, der einer breiten Öffentlichkeit besonders durch seine Tagebücher bekannt gewordene Romanist, überlieferte¹¹), als er 1906 leitender Arzt der II. Inneren Klinik im Krankenhaus Moabit wurde. 1909 übernahm er die gesamte Leitung des Krankenhauses, das fortan zu seiner Wirkungsstätte wurde (4). Hier konnte er mit seinen besonderen Eigenschaften prägend wirken.

Mancher medizinische Grundsatz, der heutzutage als erwiesen gilt und selbstverständlicher Teil des ärztlichen Alltags geworden ist, war es damals längst nicht. Aber Klemperer war seiner Zeit in vielem voraus. Er wäre heute sicher ein Anhänger der Evidenzbasierten Medizin, denn

er strebte nach wissenschaftlicher Fundierung des ärztlichen Handelns, wusste aber gleichzeitig, dass man den Kranken mit naturwissenschaftlichem Reduktionismus nicht gerecht wird (4). Ebenso war ihm schon damals klar, welche Rolle der Psyche bei der Entstehung und der Heilung von Krankheiten zukommt.

Von Ernst von Leyden war er in der genauen Beobachtung des Patienten geschult worden. Klemperer setzte dies fort und legte großen Wert auf die Anamnese. Er zählte sie zur Untersuchung

¹¹ Victor Klemperer (1881–1960). Der berühmte Dirigent Otto Klemperer (1885–1973) war ein Cousin Georg Klemperers.

und stellte sie jeglicher anderen Diagnostik voran. In seinem Lehrbuch „Grundriß der klinischen Diagnostik“ heißt es: „Die Diagnose ist das Ergebnis der Krankenuntersuchung. Diese besteht aus Krankenexamen (Anamnese) und objektiver Untersuchung (Status praesens)... Die genaue Aufnahme des Krankenexamens ist von der größten Wichtigkeit und kann oft für die Diagnose entscheidend sein.“

Eingeleitet wird das Buch mit dem zeitlos gültigen, aber damals wie heute nicht selbstverständlichen Grundsatz: „Die Aufgabe der praktischen Medizin ist, Krankheiten zu verhüten und die Gesundheit wieder herzustellen.“ (4)

Bei der „Wiederherstellung der Gesundheit“ stellte Klemperer den ganzen Menschen in den Mittelpunkt, und er betrachtete die Krankheit nicht losgelöst von der Person. Er wusste sehr genau, welche Bedeutung die Zuwendung des Arztes für die Heilung des Patienten hat. Den Placeboeffekt konnte er schon bei seinen Experimenten zur Magenmotilität als junger Assistenzarzt in der Charité beobachten – für ihn ein weiterer Beleg für den starken Einfluss der „Gemüthsbewegung“.

So intensiv wie er sich als behandelnder Arzt den Patienten widmete, so intensiv wandte er sich als Hochschullehrer seinen Studenten zu. „Er verstand Dinge so klar zu machen, wie sie nicht waren“, sagte ein Klemperer-Schüler über seinen Lehrer (5). Dieses zeigte sich auch in der klaren Gliederung und knappen Abfassung des „Klemperers“, wie sein in 26 Auflagen erschienen und in viele Sprachen übersetztes Lehrbuch „Grundriß der klinischen Diagnostik“ auch genannt wurde.

Kurz nach dem Ersten Weltkrieg, als viele angehende Ärzte ihr unterbrochenes Studium beenden wollten, wurden die Innere und die Chirurgische Klinik des Krankenhauses zu Universitätskliniken, wodurch Klemperer doch noch Hochschullehrer wurde. Die Fakultät hatte starke Vorbehalte gegen Moabit, aber die Studenten schätzten den straffen, systematischen Unterricht ihres Lehrers über alle Maßen (4).

So bildete er innovativ denkende Ärzte für sein Krankenhaus zum Teil selbst aus, zum Teil gelang es ihm, die fortschrittlichsten jungen Mediziner nach Moabit zu holen. Diese waren gut beraten, dem Ruf zu folgen. Klemperer erwartete keine Anpassung, nonkonformistische Mitarbeiter förderte er. Als Hochschullehrer unterstützte er weibliche Studierende, als Klinikchef stellte er auch Ärztinnen ein, was damals durchaus nicht selbstverständlich war.

Diese Personalpolitik spiegelt seine Aufgeschlossenheit allem Neuen gegenüber wider. Georg Klemperer: „Jede Art, jede Form und jede Richtung der Therapie wollen wir pflegen, ohne ein Vorurteil und ohne einen anderen Anspruch als den der Ehrlichkeit und den der Logik. Unsere besondere Liebe aber gelte der seelischen Durchdringung ärztlichen Handelns, durch welche der ärztliche Beruf seine höchste Weihe, seine tiefste Wirksamkeit erlangt.“

Moabit erwarb sich unter Klemperers Führung nicht nur einen ausgezeichneten, weit über Berlins Grenzen hinausreichenden Ruf, sondern es wurde auch „zu einem Zentrum neuer Ansätze in der Medizin der zwanziger Jahre“ (6).

1933 endete die glanzvolle Ära des Krankenhauses Moabit und auch Klemperers Medizinerleben. Den größten Teil seiner Ärzte und Ärztinnen holte man im Frühjahr 1933 aus den Operationssälen, Kranken- und Arbeitszimmern, lud sie in ihren weißen Kitteln auf Lastwagen und brachte sie fort. Klemperer blieb dies nur erspart, weil er inzwischen das Pensionsalter erreicht hatte. Man verlängerte seinen Vertrag nicht und entzog ihm die Lehrerlaubnis.

Klemperer emigrierte 1935 in die USA, wo er 1946 starb. Von seinen vier Söhnen kehrte keiner nach Deutschland zurück (4).

Obwohl sein Beitrag als Arzt, Lehrer, Herausgeber und Forscher zur deutschen Medizin bedeutend war, geriet er schnell in Vergessenheit. Dieses Schicksal teilt Klemperer mit vielen anderen jüdischen Intellektuellen, deren Beitrag

zur deutschen Wissenschaft und Kultur vor 1933 aus den Köpfen der Menschen gelöscht werden sollte. Dieses Verdrängen und Vergessen endete nicht mit dem Krieg, es setzte sich jahrzehntelang fort. Während sich in Deutschland ein Traditionsbruch vollzog, lebte die deutsche Kultur unter den jüdischen Emigranten weiter, sie bewahrten sie sorgsam in Leder gebunden in ihren Arbeitszimmern im Exil.

Mit der Benennung des neu ins Leben gerufenen Preises nach Georg Klemperer hat die Ärztekammer Berlin an einen Mann erinnert, der wie so viele andere jüdische Intellektuelle nie dem Vergessen hätte preisgegeben werden dürfen.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat durch die Verleihung der Georg-Klemperer-Medaille einen ihrer Gründerväter, auf den sie besonders stolz sein kann und in dessen Tradition sie sich gerne sieht, wiederentdeckt.

Literatur

1. Schröder JM, Düppenbecker H, Müller-Oerlinghausen B, Scheler F: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart. Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am 26./27. April 1952 in Göttingen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003.
2. Wolf U: Leben und Wirken des Berliner Internisten Georg Klemperer (1805 bis 1946). Aachen: Shaker Verlag, 2003.
3. Ehrung: Andrew Herxheimer, M.D. Arzneimittelbrief 2007; 41: 31–32.
4. Stein R: Ein vorbildlicher Berliner Arzt: Georg Klemperer. Berliner Ärzte 2007; 3: 15–22.
5. Pross C, Winau R: Nicht misshandeln. Das Krankenhaus Moabit. Berlin: Edition Hentrich bei Frölich & Kaufmann, 1984.
6. Winau R: Medizin in Berlin. Berlin: Walter de Gruyter, 1987.

Anke Schlicht, Berlin
anke.schlicht@akdae.de

Terminankündigung Therapie-Symposien 2007

Die AkdÄ stellt anlässlich ihrer Therapie-Symposien die Neuauflagen ihrer Therapieempfehlungen zu Kreuzschmerzen, degenerativen Gelenkerkrankungen, Tumorschmerzen und zur chronischen Herzinsuffizienz 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 tätigen 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 vier Punkten zertifiziert. Referenten und Themen entnehmen Sie bitte den Programmen, die Sie auf unserer Homepage (www.akdae.de) finden.

Folgende Therapie-Symposien finden statt:

| München | Dresden | Köln | Hamburg |
|--|--|--|--|
| 31. Oktober 2007 | 07. November 2007 | 14. November 2007 | 21. November 2007 |
| 15.00–18.30 Uhr | 15.00–18.30 Uhr | 15.00–18.30 Uhr | 15.00–18.30 Uhr |
| Tagungsort: KV Bayerns Konferenzsaal 5500 Elsenheimer Straße 39, 80687 München | Tagungsort: Sächsische Landesärztekammer Plenarsaal Schützenhöhe 16 01099 Dresden | Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, Bezirksstelle Köln Veranstaltungsraum E.13–15 Sedanstraße 10–16 50668 Köln | Tagungsort: Ärztekammer Hamburg Saal des Ärztehauses Humboldtstraße 56 22083 Hamburg |

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Prof. Dr. med. R. Lasek, Prof. Dr. med. H. Berthold, alle Berlin

Terminankündigung:

2. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie 2. Jahrestagung des Aktionsbündnisses Patientensicherheit e.V. 29.–30. November 2007 – Bundeshaus, Bonn

Vom 29. bis 30. November 2007 wird der 2. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie zusammen mit der 2. Jahrestagung des Aktionsbündnisses Patientensicherheit e.V. im Bundeshaus in Bonn stattfinden. Gemeinsame Veranstalter sind das Institut für Arzneitherapiesicherheit des Universitätsklinikums Essen und Klinikums Saarbrücken, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. und das Bundesministerium für Gesundheit.

Praxistaugliche Strategien zur Risikominimierung bei der Arzneimittelthera-

pie sind Ziel und Gegenstand des Kongresses – für den stationären wie auch den ambulanten Bereich sowie insbesondere für den Übergang zwischen beiden. Empfehlungen der AkdÄ zur Auswahl von Arzneimitteln bei älteren Patienten und der nationale Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland, der im Auftrag der Bundesministerin für Gesundheit von einer Expertengruppe in Zusammenarbeit mit dem BMG aktuell erarbeitet wird, werden vorgestellt. Ein weiterer Schwerpunkt wird das Potential der elektronischen Gesundheitskarte für die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit sein.

Kontakt: Prof. Dr. Daniel Grandt
dgrandt@klinikum-saarbruecken.de

Dr. Christian Braun,
cbraun@klinikum-saarbruecken.de

Institut für Arzneitherapiesicherheit
www.institut-arzneitherapiesicherheit.de

Klinik für Innere Medizin I
Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1
66119 Saarbrücken

Tel.: 06 81/9 63-2531, -2530
Fax: 06 81/9 63-25 14