



## 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,  
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker,  
M. Voss, Arzt,  
Vorstand und Geschäftsführer der  
Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzeschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### 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 veröffent-  
lichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuel-  
len 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

Interessenkonflikte bei klinischen Studien Seite 34

## Therapie aktuell

Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) –  
Vorkommen, Erkennung und Behandlung Seite 36

Antirheumatische Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen Seite 38

Welcher Hämoglobinwert soll bei Niereninsuffizienten erreicht werden? Seite 42

Therapie des Tennisarms Seite 43

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Dolomagon®/Deltaran®: S(+)-Ibuprofen (Dexibuprofen) – ein alter Hut! Seite 44

Atypische Neuroleptika – wo bleibt die Überlegenheit bei  
industriunabhängigen Studien? Seite 44

Daptomycin – ein neues Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen grampositive Erreger Seite 46

Exenatide – ein neues Antidiabetikum Seite 47

Sägepalmenfrüchte-Extrakt bei Prostatahyperplasie? Seite 48

Raloxifen ohne kardioprotektiven Effekt, bietet es aber Schutz vor  
Mammakarzinomen? Die Ergebnisse der RUTH-Studie Seite 49

Im Jahr 2006 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung Seite 51

## Zitate

Effekte eines Rauchverbots auf die Passivrauchexposition Seite 52

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Ibuprofen und ASS nicht gemeinsam einnehmen! Seite 53

## ... was uns sonst noch auffiel

Impfung gegen das Zervixkarzinom jetzt möglich Seite 54

Kosten-/Nutzenbewertung von Cinacalcet in England Seite 55

## In eigener Sache

Gute Pillen – Schlechte Pillen: Redaktion erweitert Seite 55

Mezis e.V. – Initiative unbestechlicher Ärzte und Ärztinnen gegründet Seite 56

Erratum Seite 56

## Interessenkonflikte bei klinischen Studien

Die Verflechtung von akademischer Wissenschaft und pharmazeutischer Industrie wird in den letzten Jahren intensiv kritisiert (z.B. (1)). Gelegentlich erscheinen Übersichten, in denen die Firmenlastigkeit klinischer Studien dargestellt wird. Aktueller Anlass dieses Textes ist eine Arbeit von Ridker und Torres (2).

### 1. Kardiovaskuläre Studien

In (2) wurden die berichteten positiven Ergebnisse neuer therapeutischer Optionen im Vergleich zum althergebrachten »Goldstandard« aus 303 klinischen Studien resümiert, davon waren 104 industrieunabhängig, 137 von der Industrie unterstützt und 62 mischfinanziert (Tabelle 1).

Dabei waren in Bezug auf alle Studien die Ergebnisse industriegetriebener Studien signifikant positiver (67%) als die Ergebnisse der wissenschaftsgetriebenen Studien (49%). Die gleiche Situation ergab sich differenziert nach Arzneimittel- und Medizinproduktstudien. Die Ergebnisse der Studien mit Mischfinanzierung lagen erwartungsgemäß zwischen diesen Extremen. Autoren von industriefinanzierten Studien interpretierten auch klinische Endpunktstudien häufiger positiv (67%) als dies unabhängige Autoren taten (34%).

Das ist keine neue Situation: Im Jahre 1998 wurden 70 Therapiestudien

mit Kalziumantagonisten veröffentlicht: Davon hatten 96% der Studienautoren, die ein »positives« Resümee zogen, finanzielle Verbindungen zu den Herstellerfirmen. Bei »kritischen« Analysen bestand nur bei 37% der Autoren eine Abhängigkeit (referiert bei (3)).

### 2. Onkologische Studien

Über die Interessenkonflikte bei onkologischen Studien wurde von Friedberg et al. schon 1999 ausführlich berichtet (4). Bei 24 unabhängig von der Industrie erstellten Studien waren die Schlussfolgerungen der Autoren zu 42% wohlwollend, 21% neutral, 38% negativ. Bei 20 von der Industrie finanzierten Studien war die Situation statistisch signifikant ( $P = 0,04$ ) anders: 60% wohlwollend, 35% neutral, 5% negativ.

Auf viele andere Beispiele (Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva, nicht steroidale Antirheumatika, Coxibe, Lipidsenker, Antidiabetika, Sartane usw.) kann hier im Detail nicht eingegangen werden.

### 3. Firmenlastigkeit klinischer Studien

Es soll hier der Versuch unternommen werden, stichpunktartig darzustellen, auf welche Weise industrielle Finanzie-

rung/Kofinanzierung zu Interessenkonflikten führen kann (Tabelle 2).

Natürlich sind nicht nur viele Studien firmenlastig, sondern auch die dazugehörigen »Editorials« und die resultierenden »Leitlinien«. Wenn es um Arzneimittel geht, fehlen offenbar in vielen Fällen industrieunabhängige Experten. Das gilt vor allem auch für die Fachgesellschaften. Neuerdings gerät z.B. die US-Hochdruckliga in diesem Kontext unter Druck (5).

### 4. Gibt es einen Ausweg?

Kaum, denn öffentliche Gelder werden mehr und mehr knapp! Vor dem Hintergrund allgemeiner Sparmaßnahmen der öffentlichen Hand sind Drittmittel für die Finanzierung der Forschung unentbehrlich. Für Führungskräfte an Medizinischen Fakultäten gilt die Einwerbung von Drittmitteln als oft entscheidendes Qualifikationsmerkmal. Da nützt auch der Ruf nach Transparenz, nach Offenlegung von Abhängigkeiten wenig.

Solange nicht die Leiter klinischer Prüfungen und/oder Prüfarzte »irrelevante, repetitive, obsolete oder invalide Forschung« (6) als unethisch ablehnen, solange wird keine Zeit sein, wirklich relevante klinische Forschung zu betreiben. Im sog. »Benimm-Kodex« der pharmazeutischen Industrie von 2004 wird auf diese Probleme nicht ansatzweise eingegangen.

Tabelle 1: Anteil der Studien (%), in denen die neuere experimentelle Therapie gegenüber dem »Goldstandard« favorisiert wird (modifiziert nach 2)

Studie	Wissenschaftsgetrieben*	Industriegetrieben**	Wissenschafts- und industriegetrieben	P Trend
	n/N	n/N		
Alle Studien	51/104 (49%)	92/137 (67%)	35/62 (56%)	0,005
Klinische Endpunkte	19/ 55 (34%)	64/ 96 (67%)	24/44 (54%)	< 0,001
Arzneimittel	17/ 43 (40%)	74/113 (65%)	24/46 (52%)	0,002
Medizinprodukte	4/ 8 (50%)	14/ 17 (82%)	9/13 (69%)	0,07

\* im Original: not-for-profit organizations

\*\* im Original: for-profit organizations

**Ergebnisdarstellung:** Anzahl der Studien (n), in denen die experimentelle Therapie favorisiert wird, im Vergleich zur Gesamtzahl (N) der Studien (Prozentangabe: n bezogen auf N).

Tabelle 2: Ursachen für die Firmenlastigkeit klinischer Studien

<p><b>Publikationsmechanismen</b>          Datenmanipulation/Datenschönung          Mehrfachpublikation positiver Ergebnisse          Unterdrückung negativer Ergebnisse („Publikations-bias“)          Publikation positiver Teilergebnisse/Unterdrückung negativer Teilergebnisse          Marginale und unerwünschte Ergebnisse werden nur in Kongressabstracts publiziert</p> <p><b>Studienplanung</b>          Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen nicht den klinischen Gegebenheiten          Offenes Studiendesign, obwohl Verblindung möglich wäre          Plazebokontrollierte Studie, obwohl wirksame Substanzen (aktive Kontrollen) existieren          Ungeeignete Vergleichssubstanzen          Unterdosierung der Vergleichssubstanzen          Studienlaufzeiten zu kurz          Bevorzugung von Surrogatparametern, obwohl klinische Endpunktstudien möglich wären          Vorzeitiges Beenden von Studien (aus »administrativen« Gründen)</p> <p><b>Finanzielle Beziehungen der Autoren zur Industrie</b>          Forschungsgelder/Drittmittel          Beraterverträge          Vortragshonorare          Aktien</p>
---

Im Juni 1997 hieß es im ersten Leitsatz der deutschen Wirtschaft für eine Reform des staatlichen Hochschulwesens: „Die deutschen Hochschulen brauchen ein neues Selbstverständnis. Nicht der staatliche Bildungsauftrag, sondern die Orientierung an Kundenwünschen – von Gesellschaft, Studierenden und Unternehmen – muss Maxime für das Leistungsangebot werden“ (Bundesverband der Deutschen Industrie) (7).

Keine Frage, wir brauchen innovative Arzneimittel, die bisher nur von der forschenden pharmazeutischen Industrie geliefert werden. Es verkennt auch niemand, dass Industrieunternehmen profitorientiert wirtschaften müssen. Das sollte uns aber nicht hindern, konkrete Ungerechtigkeiten, Versäumnisse, Nachlässigkeiten, Fehler, Halbwahrheiten, Lügen usw. zu „denunzieren“, um Jacques Derrida zu interpretieren. Das ist die originäre Aufgabe der AkdÄ, aller Ethikkommissionen und kritischer Medizinjournalisten!

## 5. Die Spirale dreht sich weiter

Unter dem Titel »Ankündigungsmedizin« liest man im Deutschen Ärzteblatt:

„Basierend auf Ergebnissen der Grundlagenwissenschaften oder beflügelt durch eigene Wunschvorstellungen wird eine Behauptung aufgestellt, deren Kernaussage darin besteht, bisher nicht heilbare Krankheiten bald heilen zu können“. (8)

Leidtragende sind die ahnungslosen, aber hoffnungsvollen Patienten!

## Literatur

1. Großkopf A: Arzneimittelforschung. Geht es nur um die Wahrheit? Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1944–1945.
2. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. JAMA 2006; 295: 2270–2274.
3. Appel K: Zwischen Geschäft und Ethik: Über die Abhängigkeit der freien Arzneimittelforschung. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: A 11.
4. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ et al.: Evaluation of conflict of interest in

economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA 1999; 282: 1453–1457.

5. Meyer R: Interessenkonflikte: US-Hochdruckliga unter Druck. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 1489.

6. Raspe H, Hüppe A, Steinmann M: Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen: <http://www.aerzteblatt.de/aufsaeetze/0509>. Dtsch Arztebl online, 18. November 2005, zuletzt geprüft: 09. November 2006.

7. Liebermann S, Loer T: Krise der Kritik. Die Misere der Universität, eine Krise der Kollegialität. Forschung & Lehre 2006; 13: 322–326.

8. Stübner G: Ankündigungsmedizin: Überprüfung der sprachlichen Mittel. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 1194.

9. Glotz P: Soziale Gerechtigkeit im digitalen Kapitalismus. Magdeburger Wissenschaftsjournal 2005; Heft 1-2: 50–55.

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

## FAZIT

Die oft nicht objektive Interpretation klinischer Studien, die von der Industrie bezahlt werden, ist systemimmanent. Die daraus resultierenden Interessenkonflikte beteiligter Autoren aus dem akademischen Bereich sind nicht zu übersehen: „Gerechtigkeit ist eine Erfahrung des Unmöglichen. Man kann sich ihr aber auf dem Weg der Negation annähern, indem man konkrete Ungerechtigkeiten denunziert“ (Jacques Derrida zitiert in (9)). Das ist die primäre Aufgabe der AkdÄ, des kritischen Medizinjournalismus und aller Ethikkommissionen.

# Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Vorkommen, Erkennung und Behandlung

**Definition:** Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist gekennzeichnet durch die Kernsymptome motorische Unruhe, Impulsivität und Unaufmerksamkeit. Aktuelle diagnostische Kriterien der WHO (ICD-10) und der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung (DSM-IV) fordern, dass diese Symptomatik in einem für das Entwicklungsalter des Kindes übersteigerten und beeinträchtigenden Ausmaß auftritt und früh – d. h. vor dem sechsten Lebensjahr – begonnen hat. Die Problematik muss sich in mindestens zwei Lebensbereichen zeigen (z. B. Schule, Familie, Gleichaltrigengruppe, Untersuchungssituation). Nicht für die Diagnosestellung gefordert, aber die Diagnose stützend sind das Vorhandensein von Distanzlosigkeit im Kontaktverhalten, Unbekümmtheit in gefährlichen Situationen und die impulsive Missachtung sozialer Regeln.

**Untergruppen:** Im DSM-IV werden neben dem Vollbild zwei Störungsbilder mit im Vordergrund stehender Impulsivität/Hyperaktivität oder dominierender Aufmerksamkeitsstörung differenziert. Letztere „stille Form“ mag häufiger unterdiagnostiziert und dadurch auch nicht fachgerecht behandelt werden. Die ICD-10 differenziert die „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ von der „Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens“, bei der abweichendes, soziale Regeln verletzendes Sozialverhalten in deutlicher Ausprägung begleitend vorliegt. Letztere geht mit einer schlechteren Prognose einher. In der ICD-10 wird Hyperaktivität bei deutlicher Intelligenzminderung (d. h. deutlicher „geistiger Behinderung“ mit einem IQ < 50) gesondert als „Hyperkinetische Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungstereotypien“ klassifiziert. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass diese Patientengruppe häufiger nicht von einer Stimulantienbehandlung profitiert und im Verlauf die Neigung be-

steht, dass sich die Hyperaktivität in eine verminderte Aktivität wandelt, was bei hyperkinetischen Kindern mit normaler Intelligenz nicht üblich ist.

Mit einer Prävalenz von 3–6% ist die ADHS eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Komorbide Störungen sind oft vorhanden, wobei oppositionelle Verhaltensstörungen, Störungen des Sozialverhaltens, depressive Störungen, Angststörungen, Lern- und (Teil)leistungsstörungen (hierzu gehört auch die Legasthenie) sowie Ticstörungen im Vordergrund stehen. Das Auftreten einer ADHS ohne Vorhandensein einer weiteren Störung scheint sogar eher die Ausnahme zu sein.

Die Diagnose einer ADHS geht im Verlauf mit einem vermehrten Risiko zu Alkohol- und Drogenmissbrauch, emotionalen Störungen, niedrigem Bildungsabschluss, antisozialem Verhalten und Delinquenz einher. Neuere Studien verweisen auf eine Persistenz der Symptomatik bis in das Erwachsenenalter bei 30% der betroffenen Kinder und Jugendlichen, wobei ein deutlich höherer Prozentsatz weiterhin an Einzelsymptomen von klinischer Relevanz leidet. Im Erwachsenenalter erfüllen ca. 1–2% die für die Diagnosestellung einer ADHS geforderten diagnostischen Kriterien. Auch im Erwachsenenalter finden sich hohe Komorbiditäten mit Störungen durch psychotrope Substanzen, antisozialem Verhalten, affektiven und Persönlichkeitsstörungen. Assoziierte Schwierigkeiten betreffen erhöhte Unfall-, Scheidungs-, Arbeitslosigkeits- und Inhaftierungsraten.

Die Ätiologie der ADHS ist multifaktoriell. Für die Entstehung der ADHS werden in erster Linie biologische Faktoren verantwortlich gemacht, wobei der Störungsverlauf vor allem im Hinblick

auf die psychosoziale Adaptation und die Entwicklung sekundärer psychischer Störungen deutlich von Belastungs- und Stützfaktoren im sozialen Umfeld abhängig zu sein scheint. Biologische Faktoren werden deutlich in neuroanatomischen, neurophysiologischen und neurochemischen Besonderheiten, bei deren Entstehung genetische und perinatale Faktoren von Bedeutung sind. Auffälligkeiten beziehen sich grob zusammenfassend auf fronto-striatale Dysfunktionen und Dysbalancen im dopaminergen und serotonergen System. Bedeutsame perinatale Faktoren sind etwa intrauterine toxische Effekte (Nikotin, Alkohol, Blei). Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien verweisen auf eine hohe Erbllichkeit der Störung. Heritabilitätsschätzungen liegen bei etwa 0,8. Molekulargenetisch zeigen sich insbesondere Assoziationen zu Genen, die bedeutsam für die dopaminerge und serotonerge Neurotransmission sind. Zwar wird sozialen perinatalen Einflüssen keine unmittelbare ätiologische Bedeutung mehr zugeschrieben, unbestritten ist jedoch, dass ungünstige familiäre Bedingungen (psychische Störung eines Elternteils, ungünstige Wohnverhältnisse) mit ADHS in Beziehung stehen, wobei Zusammenhänge eher mit aggressiv-dissozialem Verhalten als mit der hyperkinetischen Kernsymptomatik bestehen.

Die Diagnosestellung verlangt ein multimodales Vorgehen. Neben allgemeinen Strategien der (kinder- und jugend-) psychiatrischen Diagnostik wie Anamneseerhebung und psychopathologische Befunderhebung sind Kernsymptome der ADHS im Entwicklungsverlauf zu erfragen (vom Betroffenen und von Bezugspersonen wie Eltern oder Lehrer). Der Einsatz spezifischer Fremdbeurteilungsverfahren (siehe Literaturangaben) und die Durchsicht von Schulzeugnissen und Schulheften sind zu empfehlen. Bedeutsam ist auch die Verhaltens-

beobachtung in und außerhalb der Untersuchungssituation. Aufmerksamkeits-tests können begleitend zur Diagnosestellung und Therapieevaluation herangezogen werden. Deren Ergebnisse sind jedoch kein hartes diagnostisches Kriterium und müssen im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Informationen bewertet werden (neuropsychologische Tests weisen bei der ADHS für sich allein genommen zusammenfassend eine hinreichende Spezifität, aber eine zu geringe Sensitivität auf).

Die Diagnostik muss sich auch auf die Erfassung möglicher komorbider Störungen richten (siehe oben). Differentialdiagnostisch müssen andere psychische Störungen in Betracht gezogen werden, die auch ähnliche Symptome wie die der ADHS aufweisen können (z. B. kognitive und motivationale Beeinträchtigungen im Rahmen von emotionalen Störungen, Störungen des Sozialverhaltens ohne ADHS, Leistungs- und Motivationsschwierigkeiten bei schulischer Über- oder Unterforderung, Manie und andere psychotische Erkrankungen). Ebenso sind somatische Erkrankungen auszuschließen (z. B. Absenzen, endokrine Störungen wie Hyperthyreose, pharmakogene Symptomatik etwa durch Antiasthmatica, Phenobarbital, Antihistaminika, Steroide, Sympathomimetika). Die Diagnostik beinhaltet demnach immer auch eine körperlich-neurologische Untersuchung. Die leistungspsychologische Diagnostik erstreckt sich auf eine Intelligenzdiagnostik zumindest mit einem orientierenden Verfahren, spezifische Aufmerksamkeitstests und bei entsprechender Indikation auch auf weitere Bereiche (Sprachentwicklung; Fertigkeiten im Lesen, Rechtschreiben und Rechnen). Unerlässlich ist die Erfassung von Belastungsfaktoren und auch Ressourcen im Lebensumfeld des Betroffenen sowie des Niveaus der psychosozialen Anpassung bzw. Beeinträchtigung. Hieraus können sich Indikationen zu umfeldbezogenen Interventionen ergeben, die über die Behandlung der Kernsymptomatik der ADHS hinausgehen und auch Jugendhilfemaßnahmen beinhalten können (Hilfen zur Erziehung, Eingliederungshilfe nach dem Kinder- und Jugendhilfegesetz).

Eine effiziente Behandlung der ADHS im Kindes- und Jugendalter ist multimodal, bestehend aus angemessener Psychoedukation und Beratung, medikamentöser Therapie und psychotherapeutischen Verfahren. Eine Medikation ist nicht unmittelbar indiziert, sondern dann, wenn eine stark ausgeprägte Symptomatik mit deutlicher Beeinträchtigung besteht, die eine rasche Symptomminderung verlangt, oder dann, wenn andere beratend-therapeutische Maßnahmen für sich allein keinen hinreichenden Erfolg zeigten. Medikamentöse Intervention muss grundsätzlich in eine fachgerechte Beratung eingebettet sein.

Hoch wirksam ist die medikamentöse Therapie mit Psychostimulantien, wobei drei Viertel der behandelten Kinder mit ADHS eine Normalisierung ihrer Kernsymptomatik im Hinblick auf Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Impulsivität und Hyperaktivität aufweisen. Die meisten Studien beziehen sich auf Behandlungen mit Methylphenidat (MPH) in unretardierten (z. B. Ritalin<sup>®</sup>, Medikinet<sup>®</sup>, Equasym<sup>®</sup>, Generika) oder retardierten Aufbereitungen (z. B. Medikinet<sup>®</sup> retard, Concerta<sup>®</sup>). MPH hat eine HWZ von vier Stunden und muss daher mehrfach täglich gegeben werden. Retardpräparate sind teurer, lassen aber eine bessere Therapietreue erwarten (AVP 1/2006, S. 10), ein Aspekt, der bei diesem Krankheitsbild nicht unwichtig ist.

MPH ist zur Behandlung der ADHS für Kinder ab dem Alter von sechs Jahren zugelassen. Neben MPH gilt Amphetamin als Mittel erster Wahl, darf in Deutschland aber nur als Razemat verordnet werden und muss von Apotheken individuell als Saft oder Kapsel hergestellt werden. Die Verordnung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs ist in Betracht zu ziehen, wenn auf MPH keine hinreichende Therapieresponse zu verzeichnen ist. Sämtliche Stimulantien unterliegen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

Für Erwachsene besteht in Deutschland für MPH zur Therapie der ADHS keine Zulassung. Die Wirksamkeit konnte jedoch in größeren kontrollierten Studien gezeigt werden, wobei die Langzeitwir-

kung allerdings nicht hinreichend untersucht ist. Nachdem MPH seit über 60 Jahren bei Kindern und Jugendlichen erfolgreich eingesetzt wird, ist auch bei Erwachsenen von sicheren Bedingungen in Bezug auf Indikation, Dosierung, Wirkungen und Nebenwirkungen auszugehen und eine Behandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei ausgeprägter und mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergehender Symptomatik indiziert. Einer Stellungnahme für die deutsche Fachgesellschaft (DGPPN) zufolge erfüllt die Verordnung von MPH an Erwachsene nicht die Merkmale, aufgrund derer nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) eine Leistungspflicht der Krankenkasse ausgeschlossen wird, und stelle, die Logik des BSG zugrunde legend, keinen Off-label-Gebrauch dar, sodass vom medizinischen Dienst nicht in jedem Einzelfall eine umfängliche gutachterliche Stellungnahme vor der Entscheidung über die Übernahme der Behandlungskosten verlangt werden könne (siehe Literaturangaben). In der Praxis werden aber zum Teil ausführliche Gutachten verlangt.

Als Medikamente der 2. Wahl gelten Stimulantien vom Nicht-Amphetamintyp und vor allem Pharmaka aus der Gruppe der Antidepressiva. In mehreren kontrollierten Studien konnte bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen die Wirksamkeit des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin (Strattera<sup>®</sup>) gezeigt werden, der für das Kindes- und Jugendalter zugelassen ist, wobei die Möglichkeit der Weiterverordnung nach Erreichen des 18. Lebensjahrs mit eingeschlossen ist. Im Gegensatz zur unmittelbaren Wirkung der Stimulantien beträgt die Wirklatenz dieser Substanz mehrere Wochen.

Die nachgewiesene Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren bezieht sich auf verhaltenstherapeutisches Elterntraining und verhaltenstherapeutische Interventionen in Schule und Kindergarten. Kindzentrierte Maßnahmen zur Verbesserung der Aufmerksamkeitssteuerung wie etwa Selbstinstruktionstrainings zeigen zusammenfassend positive Effekte bezüglich der beübten

Funktionen, lassen aber Schwierigkeiten bei der Generalisierung der Effekte auf nicht direkt beübte Bereiche erkennen. Die Wirksamkeit tiefenpsychologischer oder systemischer Psychotherapie ist in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen. Auch durch verhaltenstherapeutische Interventionen scheint sich bezüglich der Kernsymptomatik der ADHS kein zusätzlicher Behandlungseffekt bei bereits bestehender Stimulantiemedikation erzielen zu lassen. Die Kombinationstherapie scheint aber dann effektiver zu sein als die Einzelbehandlungen, wenn komorbide Angststörungen und oppositionelle Störungen vorliegen. Zunehmend liegen auch Wirksamkeitsnachweise aus kontrollierten Studien zu kognitiv-verhaltenstherapeutischer Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter vor.

## Literatur

1. Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C (Hrsg.): Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Therapie. Wien, New York: Springer-Verlag, 2004.
2. Bundesärztekammer: Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperak-

tivitätsstörung (ADHS)“ – Kurzfassung: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/ADHS/>. Stand: 26. August 2005, zuletzt geprüft: 14. November 2006.

3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Hyperkinetische Störungen (F90): <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/028-019.htm>. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 028/019, Stand: Mai 2003, zuletzt geprüft: 14. November 2006.

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): ADHS im Erwachsenenalter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/038-014.htm>. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 038/014, Stand: Oktober 2003, zuletzt geprüft: 14. November 2006.

5. Fritze J, Schmauß M: Off-Label-Use: Der Fall Methylphenidat: <http://www.dgppn.de/stellungnahmen/2003/pdf/Off-Label-Use-Methylphenidat.pdf>. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Ner-

venheilkunde (DGPPN), Stand: Januar 2003, zuletzt geprüft: 14. November 2006.

*Dr. phil. Dipl.-Psych. Thomas Jans, Würzburg*  
*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke, Würzburg*  
[warnke@kjp.uni-wuerzburg.de](mailto:warnke@kjp.uni-wuerzburg.de)

## FAZIT

Die ADHS ist eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Auch im Erwachsenenalter leidet ein bedeutsamer Teil der Betroffenen weiterhin an behandlungsbedürftigen Symptomen. Neben fachgerechter Beratung und Verhaltenstherapie ist bei ausgeprägter und beeinträchtigender Symptomatik eine Behandlung mit Stimulantien indiziert, die sich als hoch wirksam und sicher erwiesen hat. Mittel der ersten Wahl ist Methylphenidat. Das neu eingeführte Atomoxetin (Strattera®) kann nur als Mittel der zweiten Wahl eingestuft werden.

## Antirheumatische Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen

Das Kindes- und Jugendalter ist durch körperliches Wachstum und durch die intellektuelle und psychosoziale Entwicklung gekennzeichnet, womit chronische Erkrankungen und deren Behandlung interferieren. Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich für den Pädiater. In den wenigsten Fällen stehen ihm große, randomisierte Studien zur Verfügung, sodass Aussagen im Sinne der EBM oft nicht gemacht werden können. Zu oft muss man sich auf Expertenmeinungen beschränken. Unter den rheumatischen Erkrankungen des Kindesalters ist die juvenile idiopathische Arthritis (JIA), das Pendant zur rheumatoiden Arthritis (RA) des Erwachsenen, die häufigste. Eine JIA liegt vor, wenn sich eine über mindestens sechs

Wochen persistierende Arthritis vor dem 16. Geburtstag manifestiert und alle sonst bekannten Ursachen für eine Arthritis ausgeschlossen sind. Je nach Verlauf während der ersten sechs Erkrankungsmonate werden sieben „Kategorien“ unterschieden (1) (Tab. 1). Zu den wichtigen extraartikulären Manifestationen der JIA gehören die rheumatische Uveitis, die bei ca. 10%, und die Amyloid-A-Amyloidose, die bei ca. 1% der Patienten auftritt.

### Therapieziele und Medikamente

Unmittelbares Therapieziel ist die Behandlung von Entzündung und Schmerzen sowie die Aufrechterhaltung der normalen

Gelenkfunktionen. Zu den langfristigen therapeutischen Herausforderungen gehören die Verhinderung von

- irreversiblen Gelenkschäden,
- Visuseinschränkungen als Folge einer rheumatischen Uveitis,
- lokalen und allgemeinen Wachstumsstörungen,
- Organschäden, etwa als Folge einer Amyloid-A-Amyloidose, sowie von
- irreversiblen unerwünschten Medikamentenwirkungen.

Schließlich soll eine optimale Behandlung eine altersgemäße intellektuelle und psychosoziale Entwicklung gewährleisten.

Tabelle 1: Subgruppen („Kategorien“) der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Einteilung erfolgt nach dem Verlauf der ersten sechs Erkrankungsmonate (für weitergehende Information: Petty RE et al.: J Rheumatol 2004; 31: 390–392)

Kategorie	Bemerkungen
1. Systemische Arthritis („Still-Syndrom“)	neben Arthritis auch systemische Zeichen wie Fieber, Exanthem, Hepatosplenomegalie, Polyserositis
2. Oligoarthritis – persistierend – erweitert (nach 6 Monaten Polyarthritis)	Oligoarthritis: Arthritis von < 5 Gelenken
3. RF-negative Polyarthritis	Polyarthritis: Arthritis von > 4 Gelenken
4. RF-positive Polyarthritis	
5. Psoriasisarthritis	
6. Enthesitis-assoziierte Arthritis	
7. Undifferenzierte Arthritis	Kriterien von mehr als einer der Kategorien 1–6 oder von keiner der Kategorien 1–6 erfüllt

Grundsätzlich stehen dieselben Medikamente zur Verfügung wie in der Erwachsenenrheumatologie, nämlich nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), „Basistherapeutika“ im engeren Sinne, Immunsuppressiva, Glukokortikoide sowie neuerdings die Gruppe der Biologika (2).

### Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Kinder mit idiopathischen persistierenden Arthritiden erhalten zunächst NSAR. Nicht nur in der Kinderrheumatologie hat sich die Beschränkung auf einige wenige, vom Therapeuten gut abschätzbare Substanzen bewährt. Hauptsächlich werden Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Indometacin, neuerdings auch Meloxicam eingesetzt (Tab. 2). Bei Kleinkindern wird vorzugs-

weise auf Präparate, die als flüssige Zubereitung zur Verfügung stehen, zurückgegriffen, da diese eine präzise Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht und eine individuelle Verteilung der Einzeldosen über den Tag erlauben und auch besser akzeptiert werden (Tab. 2). Da die bei Erwachsenen so häufigen unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen im Kindesalter zwar auch, aber doch wesentlich seltener und in geringerer Ausprägung beobachtet werden, besteht nur ein begrenzter Bedarf für den Einsatz von Coxiben, von denen bislang keines für Kinder zugelassen ist. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen ist bei Kleinkindern zu beachten, dass sie ihre Beschwerden oft nicht in einer unmittelbar erkennbaren Weise zum Ausdruck bringen. Ein wenig beachtetes, aber durchaus nicht seltenes Problem

ist, dass mit Schmerzen verbundene Erkrankungen wie Otitis media unter der antiphlogistischen Therapie verspätet in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden mit allen damit für den Patienten verbundenen Nachteilen. Dem ist mit vorausschauender klinischer Achtsamkeit zu begegnen. Unerwünschte Wirkungen im Bereich des ZNS wie Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen (Auswirkung: schlechtere Schulnoten) sind nicht selten, selten dagegen eine seröse Meningitis unter Ibuprofen. Gegebenenfalls ist auf ein Alternativpräparat zu wechseln.

### „Basistherapeutika“ und Immunsuppressiva

Blande oligoarthritische Verläufe bedürfen im Allgemeinen keiner Behandlung mit „Basistherapeutika“. Andererseits zeichnet sich auch in der Kinderrheumatologie bei aktiven polyarthritischen und/oder destruktiven sowie bei systemischen Verläufen die Tendenz zu einem frühen Subgruppen bezogenen Einsatz dieser Medikamente ab (3). Die Einstellung auf Basistherapeutika/Immunsuppressiva ist Aufgabe des Kinderrheumatologen bzw. der spezialisierten Zentren. Die Überwachung dieser Therapien wird wohnortnah durchgeführt und liegt vor allem in den Händen der niedergelassenen Kinder- bzw. Hausärzte. Dazu gehören im Regelfall 4–6-wöchentliche Kontrollen des klinischen Befundes, der Entzündungsparameter BKS, CRP, Blutbild einschließlich Thrombozyten und der „Arzneimittel-Schädigungsparameter“ (Transaminasen, Amylase oder Lipase, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus). Unerlässlich ist das Führen einer Wachstumskurve, denn eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit kann Folge der rheumatischen Entzündung und damit einer ineffizienten Therapie oder einer zu hoch dosierten Glukokortikoidtherapie sein. Nur frühzeitiges Erkennen ermöglicht rechtzeitiges Gegensteuern.

Hydroxy-/Chloroquin gelten als vergleichsweise schwächer wirksame „Basistherapeutika“ mit einem langen Intervall von bis zu sechs Monaten bis zum Wirkungseintritt. Eingesetzt werden sie

Tabelle 2: Bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis gebräuchliche nicht steroidale Antirheumatika.

Substanz	Tagesdosis (mg/kgKG/Tag)	Zahl der Einzeldosen pro Tag	Saftform verfügbar?
Diclofenac <sup>1</sup>	2–3	3–4	Nein <sup>4</sup>
Ibuprofen	30–40	3–4	Ja
Naproxen <sup>2</sup>	10–15	2	Ja <sup>5</sup>
Indometacin	2–3	3–4	Ja
Meloxicam <sup>3</sup>	0,125–0,25	1	Nein

<sup>1</sup> Off-Label-Therapie bei Kindern < 6 Jahren

<sup>2</sup> Off-Label-Therapie bei Kindern < 1 Jahr

<sup>3</sup> Off-Label-Therapie bei Kindern < 15 Jahren

<sup>4</sup> zur exakteren Dosierung im Kleinkindalter in Wasser auflösbare Tabletten (Voltaren® dispers) erhältlich

<sup>5</sup> Suspension über die Schweiz bzw. Internationale Apotheke zu beziehen

vor allem bei Oligoarthritis und als Partner bei Basistherapeutika-Kombination. Auch in der Therapie der Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematodes, haben Chloroquin und Hydroxychloroquin nach wie vor eine Indikation. Als wichtigste, wenn auch ausgesprochen seltene unerwünschte Wirkung gilt eine irreversible Netzhautschädigung. Deshalb sollen alle mit Hydroxy-/Chloroquin behandelten Kinder diesbezüglich dreimonatlich augenfachärztlich kontrolliert und eine Begrenzung der Anwendung auf zwei bis drei Jahre erwogen werden. Frühsymptom der Netzhautschädigung ist eine Rotschwäche, die bei Kleinkindern, aber auch bei angeborener Farbfehlsichtigkeit kaum prüfbar ist; insofern sollten diese Fälle von einer Therapieindikation möglichst ausgenommen werden.

Sulfasalazin gilt vor allem bei HLA-B27-positiven Kindern mit JIA als wirksam. Bei der systemischen Beginnform („Morbus Still“) ist es kontraindiziert wegen poten-

tieller Auslösung eines makrophagenaktivierenden Syndroms („MAS“), einer lebensbedrohlichen, mit Panzytopenie, Hepatopathie und ZNS-Manifestation einhergehenden Komplikation.

Methotrexat (MTX) gilt in der Kinderreumatologie derzeit als „Goldstandard“. Seine Wirksamkeit wurde in mehreren kontrollierten Studien belegt. Die antirheumatische Dosierung ist relativ höher als bei Erwachsenen (Tab. 3). Den guten Therapieeffekten bei polyarthritischen Krankheitsbildern stehen relativ häufige Rezidive nach Absetzen und eine nicht selten unzureichende Wirksamkeit auf die extraartikuläre Symptomatik der systemischen JIA gegenüber. Unerwünschte Wirkungen beziehen sich bei Kindern häufig auf den Gastrointestinaltrakt, auf Leukopenien einschließlich der Begünstigung von Infektionen und gelegentlich auf Hepatopathien, nur selten auf die Lunge. Die bisherigen Beobachtungen scheinen auf eine insgesamt gute Langzeitverträglichkeit hinzuwei-

sen. Nur in Einzelfällen wurde über maligne Komplikationen berichtet. Bei dem im Kindesalter oft beobachteten heftigen, mit Brechreiz und Übelkeit einhergehenden Ekelgefühl, das zum Therapieabbruch zwingen kann, können u.a. folgende Maßnahmen versucht werden: Verwendung von „Seabands“ (über Apotheken beziehbar; Prinzip: Akupressur, von lat. Acus – Nadel und premere – drücken: wie die historisch jüngere Akupunktur eine traditionelle chinesische Heilmethode, bei der bestimmte Körperpunkte bzw. Leitbahnen durch Druck beeinflusst werden; bei den „Seabands“ wird dieser Druck auf der Beugeseite des Handgelenks durch ein angedrücktes Plastikkügelchen erzeugt), vorherige Gabe von Dimenhydrinat (Vomex A®), Wechsel der Applikationsform (oral/subkutan), gleichzeitige Gabe von Ondansetron (Zofran®).

Azathioprin wird bevorzugt bei Kollagenosen eingesetzt, wird aber auch bei der systemischen JIA, bei hochaktiven

Tabelle 3: In der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) verwendete Basistherapeutika. (Abkürzungen: JSLE – juveniler systemischer Lupus erythematodes; JCA – juvenile chronische Arthritis; KS – kontrollierte Studien; kgKG – kg Körpergewicht; MTD – maximale Tagesdosis; KOF – Körperoberfläche; GIS – gastrointestinale Störungen; MAS – makrophagenaktivierendes Syndrom; MS – multiple Sklerose); UAW – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Substanz	Indikation		Dosierung	Wichtige UAW <sup>5</sup>
	verwendet für	Durch KS belegt?		
Sulfasalazin	HLA-B27-positive JIA („Enthesitis-assoziierte Arthritis“) ab dem 6. LJ	ja	40 mg/kgKG/Tag, MTD 2g	Leukopenie, hämolyt. Anämie, Thrombopenie, Proteinurie, Oligospermie, GIS, MAS
Chloroquin <sup>1</sup>	JIA/JCA, JSLE: Monotherapie bei milden Verläufen, sonst in Kombination	nein	4 mg Chloroquin-phosphat/kgKG/ Tag	Fotosensibilität; sehr selten irreversible Retinaschädigung, Herabsetzung der Schwelle für zerebrale Anfälle
Methotrexat (MTX)	„Goldstandard“ bei polyarthritischer JIA	ja	10–15 mg/m <sup>2</sup> KOF/ Woche	GOT ↑, GPT ↑, Zytopenien, Ekel, Übelkeit, Erbrechen
Leflunomid <sup>2</sup>	Reservemedikament	ja	5–10 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag	Hypertonie, Haarausfall, Zytopenien, GOT ↑, GPT ↑; lange Halbwertszeit
Ciclosporin A <sup>3</sup>	rheumatische Uveitis; in Kombination mit MTX auch bei Arthritis	nein	2–4 mg/kgKG/Tag	Nierenfunktion ↓, Behaarung ↑, Zahnfleischhyperplasie, Hypertonie
Etanercept <sup>4</sup>	MTX-resistente polyarthritische JIA bzw. MTX-Unverträglichkeit	ja	0,4 mg/kgKG 2 x pro Woche	Begünstigung von Infektionen, selten MS-ähnliche Symptomatik

<sup>1</sup> Die Zulassung besteht für die JCA, die nach wie vor noch gültige, aber inzwischen unübliche Bezeichnung für die JIA; für Hydroxychloroquin besteht keine Zulassung für die JIA

<sup>2</sup> Off-Label-Therapie für Kinder und Jugendliche

<sup>3</sup> Zugelassen für Uveitis; Off-Label-Therapie für Arthritis

<sup>4</sup> Zugelassen für polyarthritische JIA bei MTX-Versagen oder -Unverträglichkeit ab 4. LJ

<sup>5</sup> Unvollständige Auflistung wichtiger unerwünschter Wirkungen; umfassende Information: s. Fachinformation

polyarthritischen Verläufen sowie bei therapierefraktären chronischen Uveitiden versucht. Wie die übrigen Immunsuppressiva hat es einen steroidsparenden Effekt. Bei der Ersteinstellung akut auftretendes Fieber und Myelodepression können auf einem angeborenen Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Mangel beruhen; dies würde ein Absetzen der Therapie erfordern. Eine TPMT-Bestimmung vor Beginn einer Therapie mit Azathioprin wird deshalb empfohlen.

Ciclosporin A wird bei der rheumatischen Uveitis eingesetzt. Zudem gilt es als Reservemedikament für die Basistherapie der JIA, das zum Einsatz kommt, wenn Methotrexat oder Azathioprin nicht ausreichend wirksam sind. In Analogie zur Erwachsenen-Rheumatologie wird es vorwiegend in Kombination mit Methotrexat verwendet. Eine spezielle Indikation ist bei Entwicklung eines MAS (s.o.) gegeben.

Leflunomid (Arava®) ist bislang für Kinder nicht zugelassen, es erwies sich in einer kontrollierten Studie bei polyarthritischer JIA dem Placebo überlegen, war jedoch etwas weniger effektiv als das Vergleichspräparat MTX.

## Glukokortikoide

Glukokortikoide (GC) gehören nach wie vor zu den unverzichtbaren, allerdings nur in der Hand des Erfahrenen insgesamt gut verträglichen Therapeutika der JIA. Absolute Indikationen stellen die lokale Applikation bei rheumatischer Iridozyklitis und die systemische Gabe bei zystoidem Makulaödem im Rahmen der rheumatischen Uveitis sowie bei schwerer rheumatischer Myokarditis dar. Sehr hilfreich können intraartikulär verabreichte GC sein (Triamcinolonhexacetonid, Lederlon®; Dosis für große Gelenke: 1 mg/kg KG, max. 40 mg). Bei der aktiven systemischen JIA und bei Kollagenosen kommt man oft ohne eine längerfristige systemische GC-Gabe nicht aus. Wegen der zahlreichen unerwünschten Wirkungen und der sich rasch entwickelnden „Kortisonpflichtigkeit“ („Zauberlehrlingseffekt“) sollten GC systemisch nur

mit größter Zurückhaltung verwendet werden. Die Dosierung wird auch unter den Spezialisten sehr unterschiedlich gehandhabt, möglicherweise wird nicht selten unnötig hoch dosiert (4). Gerade in der Kinderrheumatologie kann eine zu hoch dosierte und zu lange verabreichte Therapie mit GC dazu führen, dass die unerwünschten Wirkungen langfristig unangenehmer sind als die Erkrankung selbst. Im Kindesalter fällt insbesondere die Störung des Längenwachstums ins Gewicht, die bei langfristiger Verabreichung irreversibel sein kann. Bei länger dauernder Therapie sollte deshalb wenn möglich nicht über 0,15 mg Prednison-Äquivalent/kg KG/Tag, maximal 5 mg/Tag, dosiert werden (Tab. 4). Die Tagesdosis sollte vorzugsweise in einer morgendlichen Dosis verabreicht und eine alternierende Gabe angestrebt werden. Eine im Monatsabstand wiederholbare Stoßtherapie mit Megadosen („Pulstherapie“), z.B. 10–20 mg Prednison-Äquivalent/kg KG an drei aufeinanderfolgenden oder alternierenden Tagen, kann in der Einstellphase auf ein Basistherapeutikum die Zeit bis zu dessen Wirkungseintritt überbrücken helfen oder schwer beeinflussbare Iridozyklitiden zum Abklingen bringen (Tab. 4).

## Biologika

Unter „Biologika“ wird eine Gruppe von Proteinen zusammengefasst, die in spezifische Immunprozesse eingreifen, gentechnisch hergestellt werden und zu den Hochpreismedikamenten zählen. Für die antirheumatische Therapie bei Erwachsenen sind die TNF-alpha-Antagonisten Etanercept (En-

brel®), Adalimumab (Humira®) und Infliximab (Remicade®) sowie der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra (Kineret®) zugelassen. Für Kinder mit polyarthritischer JIA ab vier Jahren ist seit dem Jahr 2000 lediglich das Etanercept zugelassen (Stand: Februar 2007). Einer oft guten Effektivität stehen bislang nicht sicher abschätzbare Langzeitriskien gegenüber. Die Indikationsstellung sollte dem Kinder- und Jugendrheumatologen vorbehalten bleiben.

## Beendigung der medikamentösen Therapie

Eine schrittweise Reduktion und schließlich Beendigung der medikamentösen Therapie sind indiziert, wenn die Erkrankung mindestens sechs Monate klinisch und humoral zur Ruhe gekommen ist. Da eine abrupte Therapiebeendigung von einer erhöhten Rezidivgefahr bedroht ist, sollte das Absetzen ausschleichend über Monate unter Supervision eines erfahrenen Kinderrheumatologen erfolgen.

## Literatur

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al.: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390–392.
2. Emminger W: Juvenile rheumatoide Arthritis. In: Müller-Ladner U (Hrsg.): Evidenzbaiserte Therapie in der Rheumatologie. 1. Aufl., Bremen: UNI-MED Verlag, 2005; 56–68.

Tabelle 4: Definition der Dosishöhe von Glukokortikoiden für Kinder mit JIA (3).

Dosisklasse	Dosis (mg Prednisolon/kgKG/Tag)
Niedrig	≤ 0,15
Mittel	> 0,15 ≤ 0,5
Hoch	> 0,5 ≤ 1,5
Sehr hoch	> 1,5
i. v.-Pulstherapie	10–30

3. Häfner R: Juvenile idiopatische Arthritis: Wann welches Basistherapeutikum und wie lange? Akt Rheumatologie 2006; 30: 187–190.

4. Michels H: Juvenile idiopatische Arthritis: Wann brauchen wir Glucocorticoide? Akt Rheumatologie 2006; 30: 183–186.

*Dr. med. Hartmut Michels,  
Garmisch-Partenkirchen*

*michels.hartmut@rummelsberger.net*

## FAZIT

Zur antirheumatischen Pharmakotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis stehen nicht steroidale Antirheumatika, Basistherapeutika einschließlich Immunsuppressiva, Glukokortikoide und Biologika zur Verfügung. Wachstum und Entwicklung modifizieren die Wirksamkeit und das Spektrum der unerwünschten Wirkungen. Die Dosierung und die Applikationsform müssen den jeweiligen Altersstufen angepasst werden. Die Einstellung auf Basistherapeutika, auf Glukokortikoide und auf Biologika erfordert besondere Erfahrungen und bleibt dem Kinderrheumatologen bzw. den spezialisierten Zentren vorbehalten. Ebenso sollte die Indikation zur Modifizierung,

Umstellung, Reduktion oder Beendigung dieser Therapien in Abstimmung mit den Spezialisten erfolgen. Aufgabe des Haus-/Kinderarztes sind die im Rahmen der Verlaufsbeobachtung notwendigen klinischen und Laborkontrollen zur Beurteilung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Pharmakotherapie. Voraussetzung für gute Therapieergebnisse ist die gute Kommunikation zwischen dem Haus-/Kinderarzt, dem Kinderrheumatologen bzw. dem spezialisierten Zentrum sowie auch den übrigen Mitgliedern eines interdisziplinären Behandlungsteams wie Physio- und Ergotherapeuten.

## Welcher Hämoglobinwert soll bei Niereninsuffizienten erreicht werden?

Niereninsuffiziente Patienten mit renaler Anämie werden mit Erythropoetin (Epoetin) behandelt. Der Zielhämoglobinwert (Hb) beträgt 11 g/dl oder größer. Kann durch eine weitere Anhebung des Hb eine weitere Senkung des kardiovaskulären Risikos erreicht werden? Wird diese Normalisierung der Sauerstoffträger im Blut nur aus Kostengründen unterlassen? Bisher gab es nur die Studie von Besarab (1), die Nachteile für die Patienten mit hohem Hb-Wert zeigte.

Zwei neue Studien beschäftigen sich nun erneut mit diesem Problem und wurden vor kurzem im NEJM veröffentlicht.

Drüeke (2) untersuchte 603 niereninsuffiziente Patienten (glomeruläre Filtrationsrate 15–35 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>) im Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta Trial (CREATE), Singh (3) ebenfalls 1.432 Patienten, die noch nicht mit der Nierenersatztherapie behandelt werden mussten (glomeruläre Filtrationsrate 15–50 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>) (the Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insuf-

iciency (CHOIR)). Beide Studien waren randomisiert und nicht verblindet.

In CREATE wurden die Patienten entweder auf einen „normalen“ Hb (13–15 g/dl) oder einen „niedrigen“ Hb (10,5–11,5 g/dl) eingestellt. Durch die Normalisierung des Hämoglobinwertes wurden kardiovaskuläre Ereignisse nicht vermindert.

In CHOIR hatten die Patienten mit dem höheren (13,5 g/dl, n = 715) verglichen mit dem niedrigeren (11,3 g/dl) Zielhämoglobinwert (n = 717) sogar eine höhere Sterblichkeit, mehr Herzinfarkte, stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und mehr Schlaganfälle, ohne dass auf der anderen Seite Vorteile für die Lebensqualität erreicht werden konnten.

In einem Editorial (4) werden dazu folgende Überlegungen angestellt: Warum führt die bessere Anämiekorrektur nicht zu einem besseren kardiovaskulären Ergebnis? Vielleicht werden die bessere Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff und der geringere hypoxische Stress durch den höheren Blutdruck und das höhere Risiko der Thrombosierung

(höhere Viskosität) wieder zunichte gemacht. Zumindest in der CREATE-Studie fand sich ein um 1–2 mmHg höherer systolischer und diastolischer Blutdruck im Patientenkollektiv mit dem „normalen“ Hb.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum Dialysebeginn in der „Normal-Hb-Gruppe“ verkürzt, sodass eine geringere Anämie eher den glomerulären Schaden zu begrenzen scheint. Die Eisensubstitution war bei den Patienten mit vollständiger Anämiekorrektur intensiver und könnte somit durch Eisenüberladung zu den schlechteren Ergebnissen dieser Gruppen beigetragen haben.

Erstaunlich ist, dass auch die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) durch den normalen Hb-Wert und die bessere Oxygenierung nicht verbessert werden konnte. Spekuliert wird, ob es durch den höheren Hämatokrit zu einer höheren Viskosität mit einer höheren Nachlast gekommen ist oder ob höherer Blutdruck und schlechtere Nierenfunktion in den „Normal-Hb-Gruppen“ zu einer vermehrten Flüssigkeitseinlagerung und dadurch zu einer Verschlechterung

der LVH geführt haben. Letztlich ist die Ursache jedoch unklar.

## Literatur

1. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590.
2. Druke TB, Locatelli F, Clyne N et al.: Normalization of hemoglobin level in

patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.

3. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al.: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
4. Remuzzi G, Ingelfinger JR: Correction of anemia-payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; 355: 2144–2146.

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

## FAZIT

Bei der Korrektur der renalen Anämie sollten keine „normalen“ Hämoglobinwerte angestrebt werden, da dadurch nicht nur keine Vorteile, sondern im Gegenteil erhöhte kardiovaskuläre Risiken für die Patienten entstehen können. Die gängige Praxis mit einem Zielhämoglobinwert zwischen 10,5 und 11,5 g/dl wird durch diese Untersuchungen gestützt.

## Therapie des Tennisarms

In der Bevölkerung klagen 1–3 % über Schmerzen im lateralen Ellbogen, wobei diese nur in 5 % der Fälle auf das Tennis spielen zurückzuführen sind. Somit gehört die Epicondylitis humeri radialis, auch „Tennisarm“ oder „Tennisellbogen“ genannt, zu den häufigsten orthopädischen Erkrankungen, wobei die Prognose gut ist: Unbehandelt klingen die Symptome bei über 80 % der Patienten innerhalb eines Jahres ab, sofern der Ellbogen geschont wird. Wir hatten darüber berichtet, dass Glukokortikoidinjektionen zwar häufig durchgeführt werden, aber die Datenbasis zur Wirksamkeit spärlich ist (1).

Australische Autoren griffen dieses Thema noch einmal auf, indem sie eine einfach-blinde, randomisierte und kontrollierte Studie mit 198 Patienten durchführten (2). Ein Drittel der Patienten erhielt eine, höchstens jedoch nach zwei Wochen eine zweite Injektion einer Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung (1 ml Triamcinolon 10 mg/ml + 1 ml Lidocain 1%) in den Bereich schmerzhafter Ellbogenpunkte. Ein weiteres Drittel erhielt innerhalb von sechs Wochen acht physiotherapeutische Anwendungen, während ein Drittel nicht behandelt wurde. Die Injektion führte zwar zu einer kurzfristigen (sechs Wochen anhaltenden) Verbesserung der Beschwerden und Funktion, die sich jedoch anschließend abschwächte und, verglichen mit Physiotherapie bzw. der Nicht-Behandlungs-

strategie, mit einem schlechteren Langzeitergebnis (nach 52 Wochen) einherging. Die Physiotherapie war während der ersten sechs Wochen einer Nicht-Behandlung und danach der Injektionstherapie überlegen.

Wir berichteten bereits (1), dass eine im Jahr 2002 publizierte niederländische Studie mit 185 Patienten mit ähnlicher Studienanlage zu einem vergleichbaren Ergebnis kam (3). In dieser Studie wurde die innerhalb von sechs Wochen maximal dreimal durchgeführte lokale Infiltration einer fast identischen Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung (1 ml Triamcinolon 10 mg/ml + 1 ml Lidocain 2%) mit Physiotherapie oder keiner Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr verglichen. Die Injektion führte auch hier kurzfristig zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden und Funktion, wobei dieser Vorteil gegenüber der Physiotherapie ab der zwölften Woche schwand. Nach einem halben Jahr überwog der physiotherapeutische Erfolg den der Glukokortikoid-Injektion, wobei jedoch, verglichen mit unbehandelten Patienten, nur ein geringer Vorteil ermittelt wurde.

## Literatur

1. Steinmeyer J: Pharmakotherapie des Tennisellbogens. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2004; 31: 55–56.

2. Bisset L, Beller E, Jull G et al.: Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomised trial. *BMJ* 2006; 333: 939–946.

3. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ et al.: Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 657–662.

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

## FAZIT

Verglichen mit Physiotherapie oder keiner Behandlung führt die Injektion einer Glukokortikoid-Lokalanästhetikum-Lösung kurzfristig zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden und Funktion. Nach ein bis drei Monaten schwindet dieser Vorteil zugunsten der Physiotherapie. Verglichen mit unbehandelten Patienten entfaltet die Physiotherapie zumindest für die ersten Wochen eine symptomlindernde Wirkung.

# Dolomagon®/Deltaran®: S(+)-Ibuprofen (Dexibuprofen) – ein alter Hut!

Die Qualitäten von Ibuprofen bei der Behandlung leichter bis mittelstarker Schmerzen sowie rheumatischer Beschwerden sind bekannt – ebenso die zahlreichen Kontraindikationen und möglichen Interaktionen. Weniger bekannt ist, dass das übliche, preiswerte Ibuprofen (ca. 100 Präparate sind in Deutschland auf dem Markt) aus zwei Isomeren besteht: dem S(+)-Ibuprofen und dem D(-)-Ibuprofen, die sich in der Molekülstruktur wie die linke im Vergleich zur rechten Hand darstellen. Mit anderen Worten: das marktgängige Ibuprofen ist ein Razemat. Ein wirksamer Cyclooxygenasehemmer ist allerdings nur das S-Ibuprofen (heute als Dexibuprofen bezeichnet). Die (weitgehend inaktive) R-Form wird im menschlichen Organismus in erheblichem Umfang (zwischen 70–90%) in das aktive S-Ibuprofen umgewandelt. Bei der sehr kurzen Eliminationshalbwertszeit von S-Ibuprofen führt der im Razemat (beide Formen in gleicher Quantität) vorhan-

dene R-Ibuprofenanteil zu einer gewissen Verlängerung der Wirkung – möglicherweise auch zu einem geringgradig (um Minuten) verzögerten Wirkungseintritt.

Die Hersteller des reinen S-Ibuprofen (Dexibuprofen, als Deltaran® und Dolomagon® auf dem Markt) behaupten, dass durch die Konzentration auf den eigentlichen Wirkstoff eine Verbesserung der Wirkung und eine Verminderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen erreicht werden können. Dafür gibt es weder eine theoretische Grundlage noch klinische Beweise. Dementsprechend empfiehlt die Gebrauchsinformation gleiche (hohe) Dosen des reinen Dexibuprofens wie des razemischen Ibuprofens bei gleichen Indikationen. Die Kosten liegen um das 3–4-Fache höher im Vergleich zu preiswerten Ibuprofen-Generika. Auch S-Ibuprofen hebt die Wirkung des ASS als Hemmer der Plättchenaggregation auf. Es darf also nicht mit ASS

kombiniert werden. (Diclofenac zeigt diese Wechselwirkung nicht.)

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

### FAZIT

Es war schon immer etwas teurer, einen besonderen Geschmack zu haben, sagt die Zigarettenwerbung. Die Verwendung von S-Ibuprofen anstelle von razemischem Ibuprofen hat keine wissenschaftlich begründbaren Vorteile. Wer mehr Geld ausgeben will, kann das natürlich tun. Klare Vorteile, die über eine marginal beschleunigte Anflutung oder eine etwas schnellere Elimination hinausgehen, sind nicht erwiesen.

## Atypische Neuroleptika – wo bleibt die Überlegenheit bei industrieunabhängigen Studien?

Nachdem die mit 1.463 Patient/inn/en erste groß angelegte, industrieunabhängige CATIE-Studie zur Effektivität so genannter „atypischer“ Antipsychotika versus Perphenazin keine statistisch signifikante Überlegenheit der „Atypika“ gegenüber dem herkömmlichen Perphenazin (z.B. Decentan®, Generika) ergab (siehe bei (1)), stellen in rascher Folge weitere (industrieunabhängige) Studien den Mythos der Überlegenheit der so genannten „Atypika“ erheblich in Frage. Eine finnische Gruppe verglich (ähnlich CATIE) die Abbruchraten der medikamentösen Therapie, die stationären Wiederaufnahmen und die allgemeine Mortalität unter einer Mono-

therapie mit den zehn in Finnland gebräuchlichsten Antipsychotika zwischen 1995 und 2001 (2). Von den untersuchten Antipsychotika erwiesen sich Clozapin (z.B. Elcrit®, Laponex®, Generika), Perphenazin-Depot und Olanzapin (Zyprexa®) hinsichtlich der Behandlungstreue und Vermeidung von Wiederaufnahmen allen anderen untersuchten Medikamenten einschließlich Haloperidol (z.B. Haldol®, Generika) überlegen. In der Diskussion der Ergebnisse befassten sich die Autoren mit einigen methodischen Aspekten ihrer Studie. Dem Argument, den niedrigeren Abbruch- und Rehospitalisierungsraten unter Perphenazin-Depot und Clozapin könnte

ein Selektionseffekt im Rahmen der nicht randomisierten Beobachtungsstudie zugrunde liegen, wird entgegeng gehalten, dass insbesondere Perphenazin-Depot bei Patienten mit schlechter Compliance eingesetzt wird, sodass die Ergebnisse nicht durch einen Selektionseffekt zu erklären sind. Bezüglich des signifikant höheren Risikos, dass Patienten eine initiale Medikation mit Haloperidol im Unterschied zu Clozapin und Perphenazin-Depot absetzen, verweisen die Autoren darauf, dass dies bei den verwendeten Dosierungen von Haloperidol (Median der Dosierung 8 mg/Tag) nicht auf eine zu hohe Dosierung dieses herkömmlichen Neuroleptikums zurückzu-

führen sei. Dazu ist allerdings einschränkend zu bemerken, dass mit Haloperidol-Dosierungen von 8 mg/Tag nach den PET-Untersuchungen der Gruppe um Fardè vom Karolinska Institut in Stockholm die für extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS) kritische Schwelle einer Blockade von > 80% der striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren bereits überschritten wird, was die ungünstige Compliance der Haloperidol-Patienten in der Studie erklären könnte. Bezüglich des Rehospitalisierungsrisikos erwies sich von den drei Medikamenten mit dem niedrigsten Risiko das herkömmliche Perphenazin-Depot mit einer 41%igen Risikoreduktion gegenüber Clozapin (28%) und Olanzapin (27%) als die Substanz, unter der es zu den wenigsten Rehospitalisierungen kam. Das allgemeine Mortalitätsrisiko war für die Patienten ohne antipsychotische Behandlung am höchsten (75 unbehandelte versus 9 antipsychotisch behandelte Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Antipsychotika ergaben sich bei der insgesamt niedrigen Mortalität der antipsychotisch behandelten Patienten nicht. Zusammenfassend ergibt sich für die Autoren, dass es in der Gemeindepneurologie erhebliche Unterschiede bezüglich der Effektivität „typischer“ und „atypischer“ Antipsychotika gibt und dass sich unter diesen Bedingungen Perphenazin-Depot, Olanzapin und Clozapin gegenüber Haloperidol als überlegen erweisen.

Bezüglich der Überlegenheit der „Atypika“ in vorausgegangenen Vergleichsstudien liegt mit der sog. CUtLASS-1-Studie (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) nun weitere Evidenz dafür vor, dass diese vor allem auf (den Industrie-Sponsoring zuzuschreibenden) „Design-Artefakten“ (überhöhte Dosierung der herkömmlichen Vergleichssubstanzen) und einem Bewertungs-„Bias“ zugunsten der gesponserten Medikamente beruhen: bei einem „Follow-up“ über zwölf Monate zeigten sich in CUtLASS 1 hinsichtlich Lebensqualität, Abbruchraten, symptomatischer Wirkung oder unerwünschter Wirkungen keinerlei Vorteile der untersuchten „Atypika“ (Risperidon/Risper-

dal®, Olanzapin/Zyprexa®, Amisulprid/Solian®/Generika, Zotepin/Nipolept® und Quetiapin/Seroquel®) gegenüber herkömmlichen Antipsychotika wie u. a. Chlorpromazin (Propaphenin®), Flupentixol (z. B. Fluanxol®, Generika) und Haloperidol einschließlich der gängigen Depot-Präparate (1).

Entgegen Mitteilungen der DGPPN (3), die unerschütterlich daran festhalten, dass sich durch „CATIE“ nichts an der (auch in der S-3-Leitlinie „Behandlung der Schizophrenie“ der DGPPN/2006 propagierten) Bewertung der „Atypika“ als „Mittel der ersten Wahl“ ändere, vermitteln US-Wissenschaftler inzwischen ein anderes Bild. So schreibt z. B. J. A Lieberman (Erst-Autor der CATIE-Studie) in einem Kommentar zu CATIE und CUtLASS 1 (S. 1069–1072 in (1)): „Die Ergebnisse von CUtLASS 1 und CATIE sind ernüchternd... Ungeachtet einiger (im Text vorgebrachter) Einschränkungen muss jede vernünftige und objektive Betrachtung der Evidenz im Lichte von CUtLASS 1 und CATIE zu der Schlussfolgerung führen, dass – vielleicht mit Ausnahme von Clozapin (das sich in Folgestudien von CATIE und CUtLASS 2 gegenüber allen anderen „Atypika“ als überlegen erwies – der Verfasser) – die SGA's (second generation antipsychotics/„Atypika“) nicht der große therapeutische Durchbruch sind, für den sie einst gehalten wurden; bestenfalls stellen sie einen kleinen (*incremental*) Fortschritt dar.“

Diese Aussagen bestätigen die bereits in der AVP 2004 geäußerte, zurückhaltende Bewertung der „atypischen“ Neuroleptika, die weder hinsichtlich ihrer Wirkungsmechanismen noch ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen eine homogene Gruppe darstellen (4; 5).

## Literatur

1. Jones PB, Barnes TR, Davies L et al.: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1079–1087.

2. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J et al.: Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ 2006; 333: 224.

3. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F et al.: Mitteilungen der DGPPN: CATIE: Die Auswahl von Antipsychotika bei Schizophrenie. Nervenarzt 2005; 76: 1559–1564.

4. Dose M: Äquivalenzdosen bei Neuroleptika. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2004; 31: 88.

5. Dose M: Vergleich von Olanzapin und Haloperidol. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2004; 31: 87.

## Interessenskonflikte:

Der Autor hat 2005/2006 Vortragshonorare im Rahmen gesponserter Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Sanofi-Aventis, Novartis, Janssen-Cilag und Bayer-Vital erhalten.

Prof. Dr. M. Dose, Taufkirchen  
m.dose@bkh-taufkirchen.de

## FAZIT

Angesichts der ernüchternden Ergebnisse aktueller Studien besteht weiterhin keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für den uneingeschränkten Einsatz „atypischer“ Antipsychotika als „Mittel der ersten Wahl“. Eine optimierte Strategie besteht vielmehr darin, orientiert an Zielsymptomen, Wirkprofilen, unerwünschten Wirkungen und subjektiver Verträglichkeit gemeinsam mit den Betroffenen die jeweils sinnvollste Therapieoption zu wählen. Metabolischen (Olanzapin, Clozapin) und hormonellen (Prolaktinerhöhung vor allem unter Amisulprid und Risperidon) Nebenwirkungen ist dabei genauso viel Bedeutung zuzumessen, wie den seit Jahrzehnten bekannten und in der Regel durch Dosisanpassung, Anticholinergika oder gegebenenfalls Medikamentenwechsel behandelbaren extrapyramidalen Nebenwirkungen unter den herkömmlichen (aber auch einigen „atypischen“) Substanzen.

# Daptomycin – ein neues Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen grampositive Erreger

Die Resistenz grampositiver Erreger insbesondere der Staphylokokken und Enterokokken gegen Standard- bzw. Beta-Lactam-Antibiotika nimmt zu. Besondere Schwierigkeiten bereiten MRSA (Multiresistant staphylococcus aureus), MRSE (Multiresistant staphylococcus epidermidis) und VRE (Vancomycin-resistent enterococci). Die hier zur Verfügung stehenden Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin sowie Quinupristin/Dalfopristin sind nur beschränkt einsetzbar und z. T. unwirksam. Die Therapieoptionen wurden nun durch Linezolid, Tigecyclin und in absehbarer Zeit durch Ceftiprol erheblich erweitert. Kürzlich wurde nun Daptomycin (Cubicin®) zugelassen.

Daptomycin, ein zyklisches Lipopeptid, gehört so einer neuen antibakteriellen Wirkstoffklasse an. Es verändert die Zellwandeigenschaften der Bakterien, indem es neue Ionenkanäle bildet. Kalium strömt aus der Zelle aus, es kommt zu einer Depolarisation, und das Bakterium stirbt. Da die Zellmembran nicht vollständig zersetzt wird, werden Bakterientoxine nicht in demselben Maße wie bei einer Therapie mit anderen Antibiotika freigesetzt. Somit könnte ein Vorteil der Substanz für die Behandlung von toxinbildenden Bakterien vermutet werden (z.B. bei dem Toxic-Shock-Syndrome). Daptomycin wirkt ausschließlich gegen grampositive Erreger und zeigt besonders gegen hochresistente Stämme von Staphylokokken (MRSA, MRSE) und Enterokokken (VRE) eine hohe Wirksamkeit – unabhängig von einer Resistenz gegenüber anderen Antibiotika. Bereits in den 90er Jahren wurde Daptomycin erstmals getestet. Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie CK-Erhöpfung unter Dosen von 2 x 3 mg/kg/Tag i.v. und der Entwicklung von Resistenzen bei suboptimaler Dosierung wurde die Substanz zunächst nicht weiter entwickelt.

Nach dem vermehrten Auftreten multi-resistenter grampositiver Keime wurde

die Substanz von einer kleinen amerikanischen Firma (Cubist) jedoch weiteren klinischen Prüfungen unterzogen. Durch den Wechsel von zweimal tägliche auf einmal tägliche Gabe konnte die Muskeltoxizität reduziert werden. Bei der einmal täglichen Dosierung traten in 2,8% der Fälle CK-Erhöhpungen auf gegenüber 1,8% in den Kontrollgruppen (1). Die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die eine Myopathie auslösen können (z.B. Statine), sollte deshalb vermieden werden.

Daptomycin steht ausschließlich zur intravenösen Anwendung zur Verfügung und wird einmal täglich in einer Dosierung von 4–6 mg/kg KG i.v. als Infusion über 30 Min. verabreicht. Die Proteinbindung beträgt 90–94%, das Verteilungsvolumen 0,1 l/kg, die Plasmahalbwertszeit 7,7 Std. Mehr als 50% des Daptomycin werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Da die Substanz nicht über Cytochrome abgebaut wird, sind wesentliche Interaktionen mit anderen Medikamenten nicht zu erwarten. Bisher unklar ist die fehlende Anreicherung im Lungengewebe, weshalb die Substanz nicht zur Behandlung von Pneumonien geeignet ist (2). Die Substanz ist bakterizid, es besteht ein ausgeprägter postantibiotischer Effekt. Man versteht darunter ein Nachwirken eines

Antibiotikums auf die Bakterien nach seiner Entfernung aus dem Nährmedium.

Synergistische Wirkungen sind mit Rifampicin und Aminoglykosiden beschrieben.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (< 40 ml/Min.) sollten mit 4 mg/kg KG alle 48 Std. behandelt werden. Wirksam ist Daptomycin vor allem bei Haut- und Weichteilinfektionen und bei Infektionen der Harnwege mit grampositiven Bakterien in einer Dosierung von 4 mg/kg KG. Zur Behandlung von im Blut nachgewiesenen grampositiven Kokken sollte die Medikation auf einmal täglich 6 mg/kg KG erhöht werden. Eine Studie zur Behandlung von Bakteriämien und Endokarditiden (3) zeigte, dass Daptomycin genauso effektiv wie die Standardtherapie war. Allerdings traten bei 25% der Behandelten CK-Erhöhpungen auf, die dreimal zum Abbruch der Therapie zwangen.

Die Therapie mit Daptomycin ist kostspielig. Tagestherapiekosten für einen 75 kg schweren Patienten sind mit ca. 160 Euro zu veranschlagen. Da bekanntlich in Kliniken die Preise verhandelt werden, kann diese Kostenangabe nur einen ungefähren Anhalt bieten.

## FAZIT

Daptomycin (Cubicin®) ist ein Antibiotikum mit einem neuen Wirkmechanismus. Sein Einsatz sollte vor allem bei Haut- und Weichteilinfektionen, Bakteriämien und Endokarditiden erwogen werden, wenn resistente grampositive Erreger möglich oder wahrscheinlich sind bzw. nachgewiesen wurden. Dabei muss während der Behandlung auf Erhöhpungen der Kreatinkinase (CK) geachtet werden. Eine Kombination mit Substanzen, die eine Rhabdomyolyse bewirken können, wie z.B. Statine, sollte vermieden werden. Neben Linezolid und

Tigecyclin besteht nun mit Daptomycin eine zusätzliche neue Therapieoption bei Infektionen mit MRSA und VRE, die sich gegenüber den genannten Substanzen insbesondere durch die 1 x tägliche Gabe, ein anderes Spektrum von Nebenwirkungen und vor allem durch den Nachweis der Wirksamkeit bei der Behandlung von Endokarditiden ausgezeichnet hat, ohne dass vermutlich auch in absehbarer Zeit vergleichende Untersuchungen zwischen den genannten Substanzen vorgelegt werden.

## Literatur

1. Cubist Pharmaceuticals, Inc.: Cubicin® (daptomycin for injection) full prescribing information (revised: September 2006):

[http://www.cubicin.com/2006\\_full\\_pi.pdf](http://www.cubicin.com/2006_full_pi.pdf). Zuletzt geprüft: 18. Januar 2007.

2. Cubist Pharmaceuticals, Inc.: Cubist Pharmaceuticals announces results

from first phase III Cidecin(R) community-acquired pneumonia trial (press release):

<http://ofchq.sn1.com/cache/1001129725.html>. Lexington, MA, 16. Januar 2002, zuletzt geprüft: 04. Januar 2007.

3. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR et al.: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis cau-

sed by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653–665.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. H. R. Brodt, Frankfurt/M zu Dank verbunden.

## Exenatide – ein neues Antidiabetikum

Bei Exenatide handelt es sich um ein neuartiges Antidiabetikum. Das zufällig im Speichel der nordamerikanischen Krustenechse entdeckte Peptid Exendin-4 führte zur Entwicklung dieser Substanz. Der gentechnisch gewonnene Wirkstoff ist offenbar ein Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Analogon und steigert die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel, was zu einer Abflachung postprandialer Blutzuckerspitzen führt. Außerdem hemmt Exenatide die Glukagonproduktion, verzögert die Magenentleerung und verstärkt das Sättigungsgefühl. Es gehört somit zur neuen Substanzklasse der „Inkretin-Mimetika“. Im Jahre 2005 erhielt Exenatide in den USA als erstes Medikament dieser Substanzklasse die Zulassung zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und/oder Metformin. In Deutschland wird die Markteinführung für 2007 erwartet. Exenatide muss zweimal täglich, morgens und abends, innerhalb einer Stunde vor dem Essen in einer Dosis von 5 oder 10 µg subkutan appliziert werden, wobei die Therapie mit der niedrigeren Dosis initiiert werden soll. Dazu hat der Hersteller Fertipens entwickelt, die pro Injektion 5 oder 10 µg abgeben und wie Insulinpens im Kühlschrank gelagert werden müssen. Die Wirkung von Exenatide setzt nach ca. 20 Minuten ein und hält mehrere Stunden an.

### Studienlage

#### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatide wurde in drei multizentrischen, verblindeten und

plazebokontrollierten Studien untersucht. Insgesamt wurden 1.446 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika unbefriedigend eingestellt waren (HbA<sub>1c</sub>-Wert > 7,0%; Mittelwert: 8,7%), in die Studien eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich Exenatide subkutan (5 oder 10 µg) oder Plazebo zusätzlich zu Metformin (n = 336), Sulfonylharnstoff (n = 377) oder Metformin + Sulfonylharnstoff (n = 733). Nach einer Behandlungszeit von 30 Wochen verbesserte sich unter Exenatide die Stoffwechsellage bei allen drei Kombinationen signifikant im Vergleich zu Plazebo, wobei sich die zweimal tägliche Gabe von 10 µg Exenatide am wirksamsten erwies. Bei dieser Dosis verminderte sich unabhängig von der Behandlungsgruppe der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert um ca. 1,0% im Vergleich zu Plazebo und um ungefähr 0,8% im Vergleich zum Ausgangswert vor der Studie. Über 50% der Patienten hatten jedoch weiterhin noch einen HbA<sub>1c</sub> über 7,0%. Die Reduktion in den HbA<sub>1c</sub>-Werten wurde im Wesentlichen auf die günstige Beeinflussung der postprandialen Hyperglykämie durch Exenatide zurückgeführt (1). Außerdem wurde im Vergleich zur Plazebogruppe eine mittlere Gewichtsreduktion um 0,7–2,5 kg beobachtet (im Vergleich zum Ausgangswert: 1,6–2,8 kg). Bei Patienten, die im Rahmen einer offenen Extensionsstudie die Behandlung über ein Jahr weiterführten (n = 163), hielten die Effekte von Exenatide an.

In einer vierten, offenen Studie, die der Hersteller für die europäische Zulassung

durchführte, wurde Exenatide als Alternative zu einem langwirksamen Insulin untersucht. Hierbei wurden übergewichtige Typ-2-Diabetiker, die unter oraler Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7–10% (Mittelwert: 8,3%) aufwiesen, zusätzlich mit entweder zweimal täglich Exenatide (n = 283) oder einmal täglich Insulinglargin (n = 268) für 26 Wochen behandelt. Am Ende der Studie war der HbA<sub>1c</sub>-Wert in beiden Behandlungsgruppen um absolut 1,1% gesunken. Während Exenatide die postprandialen Blutzuckerspitzen mehr reduzierte als Insulin, erwies sich Insulinglargin dem Exenatide hinsichtlich der Reduktion von Nüchternblutzuckerkonzentrationen überlegen (2). Die Patienten in der Insulingruppe nahmen während der Studie im Durchschnitt um 1,8 kg zu und die Patienten, die Exenatide erhielten, nahmen im Mittel um 2,3 kg ab. Die Gewichtsabnahme war mit einer signifikanten Verbesserung in den Serumlipiden verbunden.

#### Verträglichkeit und Risiken

In den klinischen Studien mit Exenatide waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Völlegefühl die häufigsten Nebenwirkungen. So wurde Übelkeit bei bis zu 50% der Patienten vor allem während der ersten acht Behandlungswochen beobachtet. Obwohl meist leicht bis mäßig stark ausgeprägt, mussten ca. 4% der Patienten aufgrund starker Übelkeit die Studienteilnahme abbrechen (1). Insgesamt beendeten 7% der mit Exenatide behandelten Patienten und 3% der Patienten, die Plazebo

erhielten, die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig.

Exenatide selbst birgt kein Hypoglykämierisiko. Wird es jedoch zusammen mit einem Sulfonylharnstoff verabreicht, ist das Risiko einer Sulfonylharnstoff induzierten Hypoglykämie erhöht. In Kombination mit Metformin scheint kein erhöhtes Hypoglykämierisiko zu bestehen. Exenatide verlangsamt die Magenentleerung und kann daher die Resorption gleichzeitig oral verabreichter Medikamente beeinflussen. Pharmaka, deren Wirksamkeit von einer schnellen Resorption abhängen, sollen mindestens eine Stunde vor Exenatide-Applikation eingenommen werden. Patienten mit einer diabetischen Gastroparese sollten Exenatide nicht erhalten.

Mehr als 40 % aller Patienten, die mit Exenatide behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen Exenatide. Obwohl in den Studien das Vorhandensein von Antikörpern keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate von Exenatide zu haben schien, ist momentan nicht bekannt, inwieweit ein vermehrtes Auftreten von Exenatide-Antikörpern langfristig zu einer Toleranzentwicklung führt.

## Beurteilung

Die durchschnittliche Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter oralen Antidiabetika liegt in klinischen Studien bei etwa 1 % (3). Basierend auf der jetzigen Datenlage lässt sich Exenatide als durchschnittlich wirksames Antidiabetikum einstufen, das nur in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Metformin die diabetische Stoffwechsellaage anhaltend günstig beeinflusst. Positiv hervorzuhe-

ben sind die leichte Gewichtsreduktion unter Exenatide und das niedrige Hypoglykämierisiko in der Kombination mit Metformin. Allerdings gelten für das Medikament wichtige Einschränkungen:

- Nur durchschnittliche Senkung des HbA<sub>1c</sub> in einer Größenordnung von 0,5–1,5 %.
- Mehr als 50 % der Patienten, die mit oralen Antidiabetika unbefriedigend einzustellen sind, weisen auch nach mehrmonatiger Behandlung mit Exenatide ein HbA<sub>1c</sub> über 7,0 % auf.
- Häufiges Auftreten von Übelkeit und Erbrechen; 5–10 % der Patienten tolerieren Exenatide nicht.
- Notwendigkeit einer unbequemen zweimal täglichen subkutanen Gabe.
- Hohe Kosten (ca. \$190–215/Monat in den USA) (4).
- Gefahr der Interaktion mit oral verabreichten Pharmaka aufgrund der verlangsamteten Magenentleerung.
- Fehlen von Langzeitdaten; keine Endpunktstudien zur Reduktion von makro- bzw. mikrovaskulären Komplikationen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Exenatide ein Mittel der Reserve in der Behandlung des Typ-2-Diabetes darstellt. Es erscheint vor allem bei übergewichtigen Patienten indiziert, die unter oraler Therapie mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff nicht befriedigend eingestellt werden können und unter Insulintherapie eine Gewichtszunahme zeigen. Auch Patienten mit schwerer postprandialer Hyperglykämie kommen für eine Exenatidetherapie in Frage. Vor allem die zu erwartenden hohen Kosten und die Notwendigkeit einer zweimal täglichen subkutanen

Applikation stehen einer breiten Anwendung von Exenatide im Wege.

## Literatur

1. Mikhail NE: Is exenatide a useful addition to diabetes therapy? *Endocr Pract* 2006; 12: 307–314.
2. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al.: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
3. Häring HU, Matthaei S: Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002; 11 (Suppl. 2): 9–13.
4. Lam S, See S: Exenatide: a novel incretin mimetic agent for treating type 2 diabetes mellitus. *Cardiol Rev* 2006; 14: 205–211.

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

## FAZIT

Exenatide gehört zur neuen Substanzklasse der „Inkretin-Mimetika“ und wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Ergänzung zu Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff eingesetzt. Es ist ein durchschnittlich wirksames Antidiabetikum, das die postprandiale Hyperglykämie günstig beeinflusst. Die Hauptvorteile der Substanz sind die Gewichtsreduktion und das niedrige Hypoglykämierisiko in der Kombination mit Metformin. Zu den wichtigsten Einschränkungen gehören das häufige Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, die Notwendigkeit einer zweimal täglichen subkutanen Gabe und der zu erwartende hohe Preis.

## Sägepalmenfrüchte-Extrakt bei Prostatahyperplasie?

Obwohl weder in US-amerikanischen noch in deutschen oder anderen europäischen Leitlinien der urologischen Fachgesellschaften noch in kritischen Arzneiverordnungskompendien der Einsatz von Phytotherapeutika (z.B. Sägepalme, Brennnessel, Kürbis) zur Behandlung des benignen Prostatasy-

ndroms (BPS, identisch mit der früheren Bezeichnung BPH = benigne Prostatahyperplasie) empfohlen wird (1), erfreuen sich entsprechende Präparate nach wie vor großer Beliebtheit bei Patienten und Ärzten. So haben 2002 schätzungsweise 1,1 % der US-Amerikaner – etwa 2,5 Millionen Männer – Sägepal-

menfrüchte-Extrakte geschluckt, das entspricht mittleren monatlichen Kosten von 30 US \$ pro Person (2).

In Deutschland gibt es mehrere Präparate, denen Sägepalmenfrüchte-Extrakt (Saw palmetto berry extract) – Stamm-pflanze *Serenoa repens* – zugrunde

liegt: z.B. Serenoa-ratiopharm®, Talso® Uno N, Sabal Stada® uno, Prosta-Urgenin Uno® und andere. Die zugelassenen Indikationen sind Beschwerden beim Wasserlassen bei einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (Miktionsbeschwerden bei BPH, Stadium I bis II nach Alken bzw. II bis III nach Vahlen-sieck). Aufgrund früherer, methodisch aber völlig unzulänglicher Untersuchungen wurde Sägepalmenfrüchte-Extrakt als rationale Alternative zu synthetischen Präparaten empfohlen, z.B. (3). Jetzt liegt eine neue qualitativ hochwertige Arbeit (prospektiv, doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert) vor (4). Es wurde die Wirkung von Sägepalmenfrüchte-Extrakt (2 mal täglich 160 mg) an 225 Männern (> 49 Jahre) überprüft. Die Studie lief über ein Jahr. Die Indikationen waren mäßige bis schwere BPH-Symptome [AUASI-Score (American Urological Association Symptom Index) von mindestens 8 Punkten und eine maximale Harnflussrate von weniger als 15

ml/Sek.]. Endpunkte der Studie waren: AUASI-Score, maximale Harnflussrate, Prostatagröße, Restharnvolumen, Lebensqualität, Laborwerte und Verträglichkeit. Nach einem Jahr waren keine Unterschiede zwischen Verum und Plazebo nachweisbar. Streng genommen gelten die Ergebnisse natürlich nur für den in der Studie verwendeten Extrakt, der aber vollständig den Vorschriften des US-Arzneibuches für Sägepalmenfrüchte-Extrakt entsprach.

### Literatur

1. Therapie der Miktionsstörungen bei benignem Prostatasyndrom. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 1034–1041.
2. Roehrborn CG: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia: just how effective is it? *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 420–421.

3. Bauer HW, Casarosa C, Cosci M et al.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Salfalfrucht-Extrakt in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *MMW Fortschr Med* 1999; 117 (Orig.): 127–132.
4. Bent S, Kane C, Shinohara K et al.: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557–566.

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

### FAZIT

Durch 320 mg Sägepalmenfrüchte-Extrakt täglich über ein Jahr wurden die Symptome, die durch eine benigne Prostatahyperplasie ausgelöst wurden, im Vergleich zu Plazebo nicht verbessert.

## Raloxifen ohne kardioprotektiven Effekt, bietet es aber Schutz vor Mammakarzinomen? Die Ergebnisse der RUTH-Studie

Raloxifen (Evista®, Optruma®) gehört wie Tamoxifen zur Arzneistoffgruppe der selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Es wirkt als Östrogenagonist und -antagonist an mindestens zwei unterschiedlichen Östrogenrezeptoren, die in unterschiedlichem Verhältnis im Gewebe vorhanden sind. In diesem Zusammenhang erscheint es verständlich, dass die SERMs sowohl die Vorteile einer Östrogentherapie wie z.B. eine Reduktion des Osteoporoserisikos entfalten und gleichzeitig Östrogen bezogene Risiken wie den invasiven Brustkrebs minimieren können. Darüber hinaus zeigt sich ein günstiger Einfluss auf kardiovaskuläre Risikomarker wie zum Beispiel auf das LDL-Cholesterol, die Lipoproteine und das Fibrinogen. Dadurch begründet sich die Hoffnung, auch den kardioprotektiven Effekt der Östrogene durch diese Substanzgruppe ausnutzen zu können (1). Demgegenüber stehen eine Reihe von unerwünschten Wirkungen

der SERMs insbesondere bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr wie ein erhöhtes Risiko von Endometriumkarzinomen, Schlaganfällen, Lungenembolien, tiefen Venenthrombosen und Katarakten, die eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung erfordern. Im Rahmen der so genannten RUTH-Studie (Raloxifen Use for The Heart-Study), die von 1998–2002 durchgeführt wurde, sollten die kardioprotektive und die antikanzerogene Wirkung des Raloxifens in einer klinischen Studie mit folgender Fragestellung überprüft werden: Kann Raloxifen der koronaren Herzkrankheit vorbeugen und die Entstehung eines Brustkrebses bei Frauen in der Postmenopause reduzieren? Die Studienergebnisse wurden im *New England Journal of Medicine* kürzlich veröffentlicht (2).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie erhielten 5.057 Patientin-

nen Plazebo und 5.044 Patientinnen einmal täglich 60 mg Raloxifen über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,6 Jahren. Eingeschlossen waren Patientinnen mit einem Risiko für eine oder bereits mit einer manifesten koronaren Herzerkrankung, die sich seit mindestens einem Jahr in der Postmenopause befanden. Die primären Endpunkte umfassten einen kombinierten koronaren Endpunkt und die Entstehung eines invasiven Brustkrebses. Der kombinierte koronare Endpunkt umfasste den Tod in Folge koronarer Erkrankungen, Myokardinfarkt und Hospitalisierung auf Grund einer akuten Herzerkrankung. Der invasive Brustkrebs wurde definiert als Östrogen-Rezeptor-positiver, Östrogen-Rezeptor-negativer oder als invasiver Brustkrebs mit unbekanntem Östrogen-Rezeptor-Status. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studienergebnisse nach (2).

Ereignis	Plazebo N=5.057	Verum N=5.044	ARR (%)	NNT n	NNH n	NNK n
Koronare Erkrankung	533 (10,5 %)	553 (11,0 %)	-0,50	-	200	-
Brustkrebs	70 (1,38 %)	40 (0,79 %)	0,59	169	-	-
Tödlicher Schlaganfall	38 (0,75 %)	59 (1,17 %)	-0,42	-	-	238
Thromboembolie	71 (1,40 %)	103 (2,04 %)	-0,64	-	156	-
Wirbelfraktur	97 (1,92 %)	64 (1,27 %)	0,65	154	-	-

ARR: absolute Risikoreduktion (Ereignisreduktion). Errechnet: % Plazebo minus % Verum

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

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

NNK: number needed to kill. Errechnet: 100 dividiert durch negative ARR

Wenn auch einige Ergebnisse (s. Tab.1), wie im Folgenden gezeigt wird, statistisch signifikant sind, dürften sie doch von geringer praktischer Relevanz sein. Hinsichtlich des kombinierten koronaren Studienendpunktes ergab sich kein Vorteil von Raloxifen (Hazard ratio 1,02; 95 % CI 0,92–1,12). Die Entwicklung von invasivem Brustkrebs, insbesondere mit positivem Östrogen-Rezeptor-Status, war jedoch unter Raloxifen reduziert (Hazard ratio 0,45; 95 % CI 0,28–0,72). Einen weiteren Nutzen zeigte Raloxifen im Hinblick auf das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen (Hazard ratio 0,65; 95 % CI 0,47–0,89). Unter Plazebo erlitten 97 Frauen Wirbelkörperfrakturen, unter Raloxifen hingegen nur 64 Frauen.

Die Gesamtletalität unterschied sich nicht. Hingegen erhöhte sich das Risiko für einen tödlichen Schlaganfall um 49 % und das einer Venenthrombose um 44 %. Darüber hinaus traten unter Raloxifen häufiger Hitzeschübe, periphere Ödeme, Beinkrämpfe und Gallenblasenerkrankungen auf.

Raloxifen ist in der Bundesrepublik Deutschland für die Therapie und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen, nicht jedoch zur Therapie oder Prävention des Mammakarzinoms. Die Tagetherapie-

kosten belaufen sich auf 1,83 Euro. Im Gegensatz dazu ist Tamoxifen nur zur Therapie des Mammakarzinoms zugelassen (adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms, metastasierendes Mammakarzinom), nicht jedoch zur Therapie der Osteoporose. Laut Festbetrag liegen die Tageskosten von Tamoxifen bei 0,64 Euro.

## Literatur

1. Stefanick ML: Risk-benefit profiles of raloxifene for women. N Engl J Med 2006; 355: 190–192.

2. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al.: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–137.

Prof. Dr. med. Stephanie Läer,  
Düsseldorf  
Stephanie.laeer@uni-duesseldorf.de  
Apothekerin Stephanie Röhm

## FAZIT

Raloxifen zeigt in dieser Studie keinen klinisch relevanten kardio-protectiven Effekt. Die Entwicklung von invasiven, Östrogen-Rezeptor-positiven Mammakarzinomen konnte minimal reduziert werden. Entsprechend seiner bereits zugelassenen Indikation zeigte sich eine (minimale) Verminderung von Wirbelkörperfrakturen. Die Risiken der Anwendung bestehen im (minimal) vermehrten Auftreten von Schlaganfällen und Venenthrombosen und den unerwünschten Wirkungen wie Hitzeschüben, peripheren Ödemen, Beinkrämpfen und Gallenblasenerkrankungen. Raloxifen dürf-

te also auch in der zugelassenen Indikation nur in Ausnahmefällen indiziert sein. Dass die RUTH-Studie für Raloxifen ein Einsatzgebiet außerhalb seines augenblicklichen Zulassungsstatus (Osteoporose) eröffnet, nämlich zur Prophylaxe von Mammakarzinomen, ist vor dem Hintergrund einer NNT von 169 kaum zu behaupten. Vor dem Hintergrund der Therapierisiken und der hohen Therapiekosten im Vergleich zu Tamoxifen wären außerdem erst Vergleichsstudien mit Tamoxifen nötig, um eindeutige Vorteile einer Raloxifentherapie gegenüber einer Tamoxifentherapie belegen zu können.

# Im Jahr 2006 neu eingeführte Präparate und ihre Bewertung

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

Analyse regelmäßig auf den Therapie-symposien der AkdÄ, im aktuellen Arzneiverordnungs-Report von Schwabe/Paffrath sowie in der Reihe „Neue Arzneimittel“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. Der Ab-

druck hier erfolgt mit seiner freundlichen Genehmigung.

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

## Neue Arzneimittel 2006

Uwe Fricke, Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Pharmakologie, D-50924 Köln

Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Bewertung
Alglucosidase alfa	Myozyme	Morbus Pompe	A
Carbetocin	Pabal	Vorbeugung von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburt	B
Clofarabin	Evoltra	Akute lymphoblastische Leukämie bei therapierefraktären Kindern	B
Daptomycin	Cubicin	Komplizierte Haut- u. Weichteilinfektionen	A
Dasatinib	Sprycel	Chronische myeloische Leukämie nach Therapieversagen von Imatinib	B
Deferasirox	Exjade	Chronische Eisenüberladung bei Beta-Thalassaemia major	B
Dexrazoxan	Savene	Anthracyclin-Extravasation	A
Entecavir	Baraclude	Chronische Hepatitis-B-Virusinfektion	B
Fomepizol	Fomepizole OPi	Akute Ethylenglycolintoxikation	A
Gadofosveset	Vasovist	Magnetresonanztomographie (Abdominalbereich, Extremitäten)	B
Galsulfase	Naglazyme	Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom)	A
Hexaminolevulinat	Hexvix	Diagnostikum (Blasenkarzinom)	A
Ivabradin	Procoralan	Chron. stabile Angina pectoris mit Betablocker-Kontraindikation	A
Lanthancarboxonat	Fosrenol	Prophylaxe der Hyperphosphatämie bei chronischer, hämodialysepflichtiger Niereninsuffizienz	A
Natalizumab	Tysabri	Multiple Sklerose	A/D
Papillomvirus-Impfstoff (Typ 6, 11, 16, 18)	Gardasil	Prävention von Zervixdysplasien, -karzinomen, dysplastischen Läsionen der Vulva und äußeren Genitalwarzen	A
Parathyroidhormon, rekombiniert	Preotact	Postmenopausale Osteoporose bei Hochrisikopatienten	C
Pegaptanib	Macugen	Makuladegeneration	A
Rimonabant	Acomplia	Adipositas	A/C
Rotavirus-Impfstoff, monovalent	Rotarix	Prävention der Rotavirus-Gastroenteritis	A
Rotavirus-Impfstoff, pentavalent	RotaTeq	Prävention der Rotavirus-Gastroenteritis	A
Rotigotin	Neupro	Morbus Parkinson	C
Sitaxentan	Thelin	Pulmonalerterielle Hypertonie WHO-Funktionsklasse III	B
Sorafenib	Nexavar	Nierenzellkarzinom nach Therapieversagen	A
Sunitinib	Sutent	Gastrointestinale Stromatumoren, therapierefrakt. Nierenzellkarzinom	A
Tigecyclin	Tyagacil	Komplizierte Haut-/Weichteil- u. intrabdominale Infektionen	B
Ziconotid	Prialt	Starke, chron. Schmerzen bei Patienten mit intrathekaler Analgesie	A

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

## Effekte eines Rauchverbots auf die Passivrauchexposition

Der gesundheitsschädigende Einfluss einer Passivrauchexposition ist seit langem bekannt. Sie ist mit einer erhöhten Inzidenz kardio- und zerebro-vasculärer Erkrankungen sowie der chronischen Bronchitis und dem Lungenkarzinom assoziiert (1). Säuglinge und Kinder rauchender Mütter erkranken überproportional häufiger an chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und weisen eine Wachstumsverzögerung auf. Patienten mit einer vorbestehenden Atemwegserkrankung leiden überproportional häufiger unter einer Passivrauchexposition in Form von gehäuften Exazerbationen und einer gegenüber nicht Exponierten beschleunigten Lungenfunktionsverschlechterung. Im Vergleich zu seinen europäischen Nachbarländern wird in Deutschland sehr spät über ein Rauchverbot in Restaurants und Gaststätten diskutiert.

In diesem Zusammenhang ist eine Studie zu den gesundheitlichen Auswirkungen eines Rauchverbots in Gaststätten in

Schottland erwähnenswert. Menzies et al. untersuchten an 77 nicht rauchenden Kellner/-innen (Tab. 1) vor, ein und zwei Monate nach dem am 26.03.2006 erlassenen Rauchverbot die Auswirkungen auf respiratorische Symptome, die Lungenfunktion, Entzündungsparameter und

Cotinin im Serum und exhaliiertes Stickstoffmonoxid (NOe) (2). Tabelle 2 zeigt die durch das Rauchverbot bedingten Veränderungen der jeweiligen medizinischen Parameter. Zweifelsfrei sind die Verminderung respiratorischer Symptome, des Serum-Cotininspiegels, der Serum-Ent-

Tabelle 1: Basisparameter des Studienkollektivs

Parameter	Wert
Alter (Jahre)	37,5 ± 13,7
Anzahl Männer	41 (53 %)
Als Kellner/-innen berufstätig (Jahre)	9,5 ± 10,1
Rauchverhalten	
– Ex-Raucher	29 (37,7 %)
– Ex-Raucherjahre	10,2 ± 10,8
– Packungsjahre <sup>1)</sup>	16,1 ± 24,8
– Lebens-/Wohnpartner raucht	17 (22,1 %)
Begleiterkrankungen	
– Asthma bronchiale	11 (14,3 %)
– Allergische Rhinitis	4 ( 5,2 %)
– Asthma und allergische Rhinitis	8 (10,4 %)

<sup>1)</sup> 1 Packung Zigaretten/Tag an jedem Tag im Jahr geraucht = 1 Packungsjahr

Tabelle 2: Nicht rauchende Kellner/-innen wurden vor, ein und zwei Monate nach Erlass eines Rauchverbots untersucht und die genannten Parameter gemessen. Die Statistikberechnung bezieht sich auf die jeweiligen Ausgangswerte. FEV1 = Einsekundenkapazität. NOe = exhaliiertes Stickstoffmonoxid. QoL = Lebensqualitätsfragebogen, gemessen mit dem Juniper Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (eine Verbesserung um 0,5 Punkte gilt als klinisch bedeutsam).

Parameter	vorher	nach 1 Monat	nach 2 Monaten
<b>Alle Patienten (n = 77)</b>			
Respiratorische Symptome*	79,2 % (n = 61)	53,2 % (n = 41) P < 0,01	46,8 % (n = 38) P < 0,01
FEV1 (% Sollwert)	96,6 %	104,8 % P < 0,001	100,7 P <= 0,002
Cotinin im Serum	5,15 ng/ml	3,22 ng/ml P < 0,001	2,93 ng/ml P < 0,001
Leukozyten (Blut)	7.610 (Zellen/ml)	7.290 (Zellen/ml) nicht signifikant	6.980 (Zellen/ml) P < 0,001
Neutrophile Granulozyten (Blut)	4.440 (Zellen/ml)	4.260 (Zellen/ml) nicht signifikant	4.030 (Zellen/ml) P = 0,03
<b>Kellner mit Asthma bronchiale und/oder allergischer Rhinitis (n = 12)</b>			
NOe (ppb)	34,3 ppb	27,4 ppb P = 0,04	27,6 ppb P = 0,04
QoL (Gesamt-Score: Punkte)	80,2		87,5 P = 0,049

\* International Union Against Tuberculosis and Lung Disease respiratory questionnaire.

zündungsparameter und eine leichte Verbesserung der Einsekundenkapazität (FEV1) schon nach einem bzw. nach zwei Monaten statistisch belegt.

Diese Studie bestätigt damit schon früher publizierte Ergebnisse eines positiven Effektes eines durch den Gesetzgeber erlassenen Rauchverbots in Gaststätten auf medizinische Parameter von Service-Personal (3). Interessant sind die jetzt publizierten Ergebnisse vor allem in Bezug auf die Senkung der Granulozytenwerte im Blut und der NO-Konzentration in der Asthmasubgruppe.

Im Hinblick auf die Validität der Ergebnisse ist freilich anzusprechen:

- 27% der ursprünglichen Teilnehmer beendeten nicht alle Follow-up-Untersuchungen. Wahrscheinlich ist die hohe Ausfallsquote dem in diesem Gewerbe üblichen hohen Personalwechsel geschuldet.
- Die hohe Rate an beklagten respiratorischen Symptomen erstaunt und ist möglicherweise Ausdruck einer gewissen Selektion, denn Kellner/-innen mit Symptomen sind wahrscheinlich

mehr an einer Studienteilnahme interessiert als symptomfreie.

- Obwohl statistisch signifikant sind die FEV1-Verbesserungen insgesamt nur gering und bewegen sich im normalen Bereich, was angesichts der Probandenauswahl nicht verwundert.
- Die Cotininwerte sinken zwar erwartungsgemäß, liegen aber auch nach 2 Monaten nicht im Bereich von unter 1 ng/ml, wie bei Nichtrauchern. Somit muss bei einigen Studienteilnehmern im privaten Umfeld eine noch bestehende Zigarettenrauchexposition angenommen werden, wie ebenfalls entsprechend der Angaben aus Tab. 1 zu erwarten.

### Literatur

1. Barnoya J, Glantz SA: Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684–2698.
2. Eisner MD, Smith AK, Blanc PD: Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA* 1998; 280: 1909–1914.

3. Menzies D, Nair A, Williamson PA et al.: Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006; 296: 1742–1748.

*Dr. med. Adrian Gillissen, Leipzig*

### FAZIT

Zusammenfassend belegt auch diese aktuelle Untersuchung zweifelsfrei den gesundheitlichen Nutzen eines Rauchverbots mit Unterbindung einer Passivrauchexposition.

## Aus der Praxis – Für die Praxis

### Ibuprofen und ASS nicht gemeinsam einnehmen!

Die FDA hat mit Datum vom 13.09.2006 noch einmal darauf hingewiesen, dass die o.g. beiden Medikamente nicht gemeinsam gegeben werden dürfen.

Wir hatten bereits in AVP 2002 (1) und 2003 (2) darauf hingewiesen, dass Ibuprofen die plättchenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) zumindest teilweise aufhebt. Eine Arbeit (3) beschrieb sogar eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die aus kardiologischen Gründen ASS erhielten und dann Ibuprofen einnahmen. Jetzt weist die FDA noch einmal auf diesen Zusammenhang hin (4).

Zwar gibt es Hinweise, dass bei einer bestimmten zeitlichen Abfolge der Einnahme (Ibuprofen 30 Minuten nach ASS oder 8 Stunden zuvor) dieser Effekt ausbleibt, doch erscheint uns ein solches Einnahmeverhalten zu kompliziert, als dass wir es für die Praxis anraten könnten. Vielmehr empfehlen wir, bei einem unter ASS stehenden Patienten, bei dem die Gabe eines NSAR erforderlich ist, Diclofenac zu verordnen, das nach den Arbeiten von Catella-Lawson et al. (5) keine Interferenz zeigt.

Da Ibuprofen bekanntlich rezeptfrei erhältlich ist, sollte ein Patient, bei dem ASS als Plättchenaggregationshemmer

indiziert ist, wiederholt auf diesen Umstand hingewiesen werden (siehe auch S. 44, Dexibuprofen).

### Literatur

1. Höffler D: Ibuprofen antagonisiert die Gerinnungshemmung von ASS. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002; 29 (3): 15.
2. Höffler D: Ibuprofen hebt den kardioprotektiven Effekt von ASS auf – unter Umständen mit tödlichen Folgen! *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003; 30 (4): 20.

3. MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–574.

4. FDA: New Information [9/2006] – Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ibuprofen\\_aspirinHCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ibuprofen_aspirinHCP.htm). Stand: 08. September 2006, Internet-

quelle zuletzt geprüft: 08. Februar 2007.

5. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW et al.: Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 735–741.

Hö

## FAZIT

Also noch einmal: Ibuprofen und ASS dürfen nicht gleichzeitig gegeben werden, will man die plättchenaggregationshemmende Wirkung von ASS erhalten.

## ... was uns sonst noch auffiel

### Impfung gegen das Zervixkarzinom jetzt möglich

Das Zervixkarzinom der Frau gehört zu den häufigsten Krebsleiden. Nach dem Mammakarzinom ist es die zweithäufigste Krebserkrankung junger Frauen. Man weiß, dass jedes Zervixkarzinom am Ende einer über Jahre währenden chronisch-persistierenden Infektion bestimmter onkogener Serotypen des Humanen Papillom-Virus (HPV) steht. Seit dieser Erkenntnis wird fieberhaft an der Entwicklung eines geeigneten Impfstoffs gearbeitet. Jetzt (September 2006) erhielt ein Impfstoff von der europäischen Behörde EMEA die Zulassung (Gardasil®), ein zweiter Impfstoff steht kurz vor seiner Zulassung (Cervarix®).

Die HPV-Impfstoffe sind gentechnologisch gewonnene, nicht vermehrungsfähige Impfstoffe – also ohne DNA –, die sich durch die Zahl der Serotypen (6, 11, 16, 18 bzw. 16, 18) unterscheiden und jeweils mit einem anderen Adjuvans versetzt sind. Verträglichkeit, Immunogenität und Protektivität beider Impfstoffe wurden in umfangreichen internationalen Studien belegt. Dabei zeigten sie eine gute Verträglichkeit, eine außergewöhnlich hohe Antikörperantwort sowie einen nahezu hundertprozentigen, typenspezifischen Schutz vor einer HPV-Infektion mit den klinischen Frühfolgen wie Genitalwarzen und andere Schleimhautläsionen.

Da das Zervixkarzinom erst Jahre bis Jahrzehnte als Folge einer nicht ausgeheilten HPV-Infektion zu erwarten ist, wird man einen Morbiditäts- und Mortalitätsrückgang des Gebärmutterhalskrebses durch Impfung auch erst nach Jahren feststellen können. Vorsorgeuntersuchungen werden durch eine Impfung nicht überflüssig, sondern sollten auch von geimpften Frauen konsequent wahrgenommen werden.

Die Einführung eines HPV-Impfstoffs gegen das Zervixkarzinom, zervikale Präkanzerosen und Genitalwarzen bedeutet einen faszinierenden Fortschritt in der Impfstoffentwicklung. Humane Papillomviren sind sehr häufig. Mindestens 70 % aller sexuell aktiven Frauen und Männer kommen während ihres Lebens mit mindestens einem der über 100 Serotypen der Papillomviren in Kontakt, von denen die Typen 16 und 18 in 70 % aller Zervixkarzinome weltweit nachgewiesen werden konnten. Impft man Mädchen vor der Pubertät und somit vor dem Erstkontakt mit dem Virus, bietet sich die Möglichkeit, sie für ihr weiteres Leben zu schützen. Das gilt in gleicher Weise auch für Jungen, die allerdings mehr als Überträger fungieren, weil die HPV-induzierten Genitalkrebse bei Männern (z.B. Peniskarzinom) vergleichsweise selten sind.

Zu den Kosten: eine Dosis wird ca. 150 Euro kosten, wobei eine Impfserie aus drei Dosen im Abstand 0 – 2 – 6 Monaten besteht. Das macht insgesamt fast 500 Euro.

Die STIKO hat sich noch nicht festgelegt. Der Impfstoff Gardasil® ist für erwachsene Frauen von 16 bis 26 Jahren und für Kinder und Jugendliche von 9 bis 15 Jahren zugelassen, wobei in der Fachinformation betont wird, dass die Indikation „Frauen“ auf dem Nachweis der Wirksamkeit und die Indikation „Kinder und Jugendliche“ auf dem Nachweis der Immunogenität beruhen. Inzwischen haben schon einige gesetzliche Krankenkassen zugesichert, die Kosten zu übernehmen.

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

## FAZIT

Die Impfung gegen das humane Papillom-Virus (HPV) und damit die zweite Impfung gegen ein Krebsleiden (die erste: gegen Hepatitis B) ist bei uns ab sofort möglich. Wir betrachten die Impfung als großen Fortschritt.

# Kosten-/Nutzenbewertung von Cinacalcet in England

Über das neue Kalzिमimetikum Cinacalcet (Mimpara®) hatten wir in AVP 3/2005 zuletzt berichtet. In England hat das „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) jetzt aktuell entschieden, dass das Medikament nicht kosteneffektiv sei (1). Das Institut trifft folgende Verfügung: Cinacalcet wird nicht zur Routinebehandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz empfohlen.

Befürwortet wird es nur, wenn zwei Bedingungen gleichzeitig bestehen:

1. Eine operative Entfernung der Nebenschilddrüsen ist zu risikoreich.

2. Die Überfunktion der Nebenschilddrüse ist therapieresistent, d. h. der Spiegel an intaktem PTH ist trotz Standardtherapie bei normalem oder erhöhtem Calcium i. S. nicht unter 85 pmol/l (800 pg/ml) zu senken.

Entscheidet man sich für eine Behandlung mit Cinacalcet, sollte diese nur fortgesetzt werden, wenn man innerhalb von vier Monaten eine mindestens 30%ige Senkung des Parathormons erreicht. Diese Feststellungen sind für Ärzte des National Health Service und gesetzlich versicherte Patienten in England bindend.

## Literatur

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination: Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=381112>. Issue date: 03. November 2006, zuletzt geprüft: 04. Januar 2007.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
[mzieschang@alicepark.de](mailto:mzieschang@alicepark.de)

## In eigener Sache

### Gute Pillen – Schlechte Pillen: Redaktion erweitert

Im Januar 2007 ist die Redaktion der Zeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ (GPSP) erweitert worden. Wir, die Herausgeber der unabhängigen Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“, werden zukünftig unsere Erfahrung in die Redaktion der GPSP mit einbringen.

„Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP) ist eine Zeitschrift, die sich besonders an *Ärzte und Ärztinnen* wendet. Ihr Schwerpunkt liegt auf der unabhängigen und kritischen Bewertung von Arzneimitteln und Therapien nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Zeitschrift wird von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, einem wissenschaftlichen Fachausschuss der Bundesärztekammer, herausgegeben. Die Arzneimittelkommission hat 40 ordentliche und über 100 außerordentliche Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin, die sich ehrenamtlich mit der Bewertung von Arzneimitteln beschäftigen. Die Kommission hat den satzungsgemäßen Auftrag, die Ärzteschaft in allen Fragen einer sachgerechten und wirtschaftlichen Arzneitherapie zu beraten.

„Gute Pillen – Schlechte Pillen“ (GPSP) ist ein unabhängiges Informationsblatt, das sich *direkt an Patienten* wendet und frei von kommerziellen Interessen ist. Es erscheint alle zwei Monate und wird ausschließlich über Abonnements und den Einzelheftverkauf finanziert. Herausgeber sind die Redaktionen der unabhängigen pharmakritischen Zeitschriften *arznei-telegramm*, *Arzneimittelbrief* und *Pharma-Brief*. Der Schwerpunkt von GPSP liegt auf der Arzneimitteltherapie. Auch Fragen der Arzneimittelkosten und Werbung finden Berücksichtigung. Das Blatt ist sehr geeignet, – zur Aufklärung der Patienten – in ärztlichen Praxen ausgelegt zu werden. AVP hat seinerzeit über den Start der GPSP berichtet (AVP, Ausgabe 2, April 2006). Informationen sind auch im Internet unter [www.gutepillen-schlechtepillen.de](http://www.gutepillen-schlechtepillen.de) erhältlich.

Durch die neue Zusammenarbeit werden nun die Aussagen und Bewertungen der AVP, damit auch die der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, direkt an die Patienten weitergereicht und somit der Wirkungskreis von AVP

erheblich erweitert. Auch begrüßt die Redaktion von AVP die neu geschaffene Möglichkeit, Bedürfnisse von Patienten noch früher wahrnehmen und berücksichtigen zu können.

Die Red.

## FAZIT

Die Leser von „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ werden somit zukünftig von der Erfahrung von Fachleuten aus vier unabhängigen pharmakritischen Zeitschriften profitieren. Alle Herausgeber haben das gemeinsame Ziel, ausgewogen und ohne kommerzielle Interessen über Arzneimittel und deren sachgerechte Anwendung zu informieren. Das Wohl der Patienten und Verbraucher steht im Mittelpunkt. Deshalb wird „Gute Pillen – Schlechte Pillen“, ebenso wie „Arzneiverordnung in der Praxis“, auch weiterhin völlig ohne Pharmawerbung erscheinen.

# Mezis e.V. – Initiative unbestechlicher Ärzte und Ärztinnen gegründet

„Mein Essen zahl' ich selbst“ – eine Aussage, die für Ärzte und Ärztinnen alles andere als selbstverständlich ist. Pharmareferent(inn)en werben in Praxen für ihre Produkte, bezahlen das Essen auf Fortbildungen, laden zu Vorträgen in große Hotels ein oder bezahlen Reisen in Urlaubsdomizile. Zunehmend gerät diese Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie auf das Ordnungsverhalten der Mediziner/innen sowohl in der Ärzteschaft selber als auch bei den Verbrauchern in die Kritik. So berichtete die Illustrierte Stern im Januar 2007 (1) ausführlich über die Praktiken der Pharmaberater/innen, und das Deutsche Ärzteblatt widmete diesem Berufsfeld fast zeitgleich vier kritische Seiten (2). Um den umsatzorientierten Werbeaktivitäten der Industrie entgegenzuwirken, haben Ärztinnen und Ärzte aus Praxen und Krankenhäusern sowie Mediziner/innen der Nichtregierungsorganisation Transparency International Deutschland (Berlin) und der BUKO-Pharmakampagne (Bielefeld) MEZIS – „Mein Essen zahl' ich selbst“ – als Initiative unbestechlicher Ärzte und Ärztinnen ins Leben gerufen. Am 31.01.2007 wurde der Verein in Frankfurt/M. gegründet. MEZIS versteht sich als Teil eines Netzwerkes gegen Einflussnahmen der Pharmaindustrie auf das Ordnungsverhalten

von Ärzten und Ärztinnen, das in Ländern wie Italien, Großbritannien und den USA unter dem Leitmotiv „No free lunch, please!“ bereits erfolgreich arbeitet.

Verschiedene Kassenärztliche Vereinigungen, darunter die KV Bayern in Person ihres Vorsitzenden Dr. Axel Munte, unterstützen diese auch aus Sicht der AkdÄ wichtige Initiative. Aber auch der Psychiater Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Universitätsklinikum Freiburg, gehört ebenso wie Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, bis vor Kurzem Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zu den Gründungsmitgliedern. Letztgenannter hat schon während seiner Vorsitzendenzeit immer wieder betont, „dass den einseitigen Werbeanstrengungen der Arzneimittelhersteller etwas entgegengesetzt werden muss“.

Neben dem Aufbau einer Internet-Plattform will MEZIS noch in diesem Jahr in Workshops die Erarbeitung eines Kodex für Ärztinnen und Ärzte anstoßen, die interessiert sind, ihr Ordnungsverhalten ausschließlich am Wohl ihrer Patient(inn)en und nicht am Aktionärsinteresse der großen Pharma-Multis auszurichten, und die gleichzeitig die Be-

reitschaft mitbringen, auch auf versteckte Zuwendungen von Arzneimittel-Herstellern zu verzichten. Ein besonderes Augenmerk wird darauf liegen, auch die medizinischen Fachverbände und Universitätskliniken mit einzubeziehen.

## Literatur

1. Grill M: Die Schein-Forscher. Stern vom 25. Januar 2007; 108–112.

2. Korzilius H, Rieser S: Pharmaberater: Für manche Fachmann, für andere Buhmann. Dtsch Ärztebl 2007; 104: A 156–161.

Die Red.

## Kontaktadresse:

Dr. med. Christiane Fischer  
Mitglied des geschäftsführenden Vorstands  
MEZIS e.V.  
c/o BUKO Pharmakampagne  
August-Bebel-Str. 62  
33602 Bielefeld  
Telefon: 0521 6 05 50  
Mobil: 0178 7536696  
E-Mail: cfischer@bukopharma.de

---

## Erratum AVP 1/2007 Seite 6 und 7

Versehentlich sind beim Satz die beiden Tabellen in den Beiträgen von Professor Meyer vertauscht worden. Die auf Seite 7

abgedruckte Tabelle 1: *European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial* gehört zum Beitrag

auf Seite 6 und umgekehrt. Wir bitten den Fehler zu entschuldigen.  
Die Red.