

Ein Feuerwerk an Fortbildung

→ Drei spannende Tage konnten die Teilnehmer der diesjährigen Interpharm Hamburg vom 8. bis 10. April erleben. Der erste Tag war ganz dem Thema Krebs gewidmet. Von

*Interpharm 2005
8. bis 10. April
in Hamburg*

Tumorätiologie, Epidemiologie, Krebs und Ernährung über Komplementäre Krebstherapie, moderne Behand-

lungsansätze mit Biologicals und Probleme bei der Zytostatikatherapie bis hin zur Beratung von Tumorpatienten in der Apotheke wurden alle Facetten der Krebserkrankung beleuchtet. Der zweite Tag knüpfte mit dem Thema Schmerz an die Problemstellung bei Krebspatienten an, beschäftigte sich daneben aber auch mit weiteren Themenschwerpunkten wie dem Schlaf, Arzneimittelinnovationen und der Homöopathie. Abwechslungsreich war auch der dritte Interpharm-Tag mit seinem Blick in die Arzneimittel-Pipeline,

*Ein Bericht
der DAZ-Redaktion*

dem Brennpunkt Arzneiform und seinen verschiedenen Foren und Seminaren. Das

Wichtigste aus den Vorträgen haben wir auf den kommenden Seiten für Sie zusammengefasst – zum Nachlesen oder neu Entdecken.

Tumorätiologie: Zellen außer Rand und Band	39
Krebs in Zahlen: Aktuelles zu Prävalenz, Prävention und Prognose	41
Ernährung und Krebs: Ausgewogene Ernährung ist der beste Schutz	43
Mikronährstoffe: Nur individueller Einsatz nützt	45
Komplementäre Krebstherapien: Gemeinsam gegen die Bedrohung Krebs	48
Moderne Krebstherapie mit Biologicals: Neue Ansätze für die Zukunft	50
Klinische Onkologie: Klassische Zytostatika- therapie – moderne Komedikation	65
Pharmazeutische Aspekte der Onkologie: Sicher- heit für Patient und Personal gewährleisten	67

Pharmazeutische Betreuung: Krebspatienten in der Apotheke	69
Schmerztherapie bei Krebs: Zurück ins Leben!	71
Schmerztherapie: Den Kopf befreien	73
Schmerzen im Bewegungsapparat: Gezielte „Ansprache“ erforderlich	75
Keine Chance für Standardanalgetika: Neuropathien: ein Sonderfall von Schmerz?	77
Schlafforschung: Die Entmystifizierung des Schlafs	80
Schlafstörungen: Gute Nacht – wie Apotheker dazu beitragen	83
Von Grapefruitsaft und Magenmotilität: Was bei der Applikation von Medikamenten beachtet werden muss	86
Arzneimittel in der Entwicklung: Arzneistoffe mit neuen Wirkungsmechanismen	89
Arzneimittelinnovationen: Nutzenbewertung mit Bedacht angehen	92
Streitgespräch: Arzneimittelinnovationen – Fördern oder bremsen?	94
Homöopathie-Forum: Kleine Kügelchen mit großer Wirkung	98
Schlafstörungen: Hilfe bei Überreizung, Stress und Kummer	100
Homöopathische Schmerztherapie: Von Rhus tox bis Paloondo	102
Homöopathie in der Schwangerschaft: Simplify Hahnemann	103
Hormonelle Kontrazeptiva: Beratung bei Anwendungsfehlern wichtig	106
Mikronährstoffe und Arzneimittel: Beratung zu Interaktionen ist wichtig	108
Nahrungsergänzungsmittel & Co: Vorsicht vor juristischen Nebelkerzen!	110
Gefahrstoffverordnung: Neue Pflichten beim Umgang mit Gefahrstoffen	112
ZL-Forum: Qualitätsmängel bei Arzneimitteln – was ist zu tun?	115
ZL-Forum: Blutuntersuchungen in der Apotheke	116
Rezeptur auf neuen Wegen: Wann rechnen sich Rezepturen	118

TUMORÄIOLOGIE

Zellen außer Rand und Band

→ Die komplexen Mechanismen der Tumorbiologie zu verstehen ist unverzichtbare Voraussetzung, um rationale Ansatzpunkte für die Therapie maligner Erkrankungen zu entwickeln. Welche molekularbiologischen Defekte der Zellentartung zugrunde liegen und welche neuen Erkenntnisse die Tumorforschung liefert, erläuterten Dr. Ilse Zündorf und Prof. Dr. Theodor Dingermann vom Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Frankfurt/Main in Form eines Dialogvortrags.

Differenzierung und Teilungsaktivität gesunder Zellen werden durch interzelluläre Signale reguliert. Krebszellen ignorieren jedoch diese Signale. Sie wachsen autonom und progressiv. Bösartige Tumore infiltrieren benachbarte Gewebe und bilden Metastasen. Gutartige Tumorzellen wachsen ebenfalls unkontrolliert und expansiv, jedoch nicht-invasiv. Sie bleiben in der Regel scharf begrenzt und bilden keine Tochtergeschwülste. Ihre Zellen sind im Gegensatz zu bösartigen Tumoren weitgehend ausdifferenziert. Dennoch können auch benigne Tumore lebensbedrohend sein, z. B. wenn sie im Gehirn Druck auf lebensnotwendige Funktionszentren ausüben.

Genetisch bedingt – aber keine Erbkrankheit

Die Tumorentstehung beruht letztlich auf DNA-Veränderun-

gen, für die exogene Faktoren wie ionisierende Strahlen, chemische Karzinogene oder bestimmte Viren (z. B. humane Papillomaviren) verantwortlich gemacht werden. Aber auch erbliche Faktoren können ein gewisses Tumorrisiko bedingen. Dennoch ist Krebs keine Erbkrankheit, da die Veränderungen im genetischen Material von somatischen Zellen und nicht von Keimbahnzellen stattfinden.

Gain-of-function-Mutationen

Für eine kontrollierte Zellteilung sind multizelluläre Organismen auf ein fein reguliertes Gleichgewicht aus proliferativen und wachstumshemmenden Faktoren angewiesen. Zwei Gentyphen spielen hierbei eine zentrale Rolle: Protoonkogene, die Wachstumsaktivatoren kodieren, und Tumorsuppressorgene, welche für Wachstumsinhibitoren



Fotos: DAZ/Siet

DAS KOMPLEXE TUMORGESCHEHEN erklärten Ilse Zündorf und Theodor Dingermann in Form eines „Frage-Antwort-Spiels“.

kodieren. Die jeweiligen Genprodukte fungieren als Schalter, die im on- oder off-Zustand vorliegen können. Diese Schalterproteine sind zu komplexen Netzwerken verzahnt, wodurch Proliferationsprogramme im Zellkern kontrolliert an- oder abgeschaltet werden können. Protoonkogenkodierte Schalter sind z. B. membrangebundene Rezeptoren von Wachstumsfaktoren, die über intrazelluläre Signalkaskaden Zellteilungsprogramme induzieren. Ist ein solches Schalterprotein durch Mutation so verändert, dass es ohne Ligand in der on-Position verharrt, wird die Zelle permanent zur Teilung angeregt. Derartige Mutationen, durch die Schalterproteine ihre off-Funktion verlieren, werden als Gain-of-function-Mutationen bezeichnet. Sie sind dominant, d. h. sie wirken sich in diploiden Zellen bereits im heterozygoten Zustand tumorfördernd aus.

Große klinische Relevanz

Als weiteres Beispiel für eine dominante Protoonkogenmutation nannte Zündorf das Ras-Protein. Ist durch Punktmutation im Ras-Gen die Phosphataseaktivität des Ras-Proteins verloren ge-

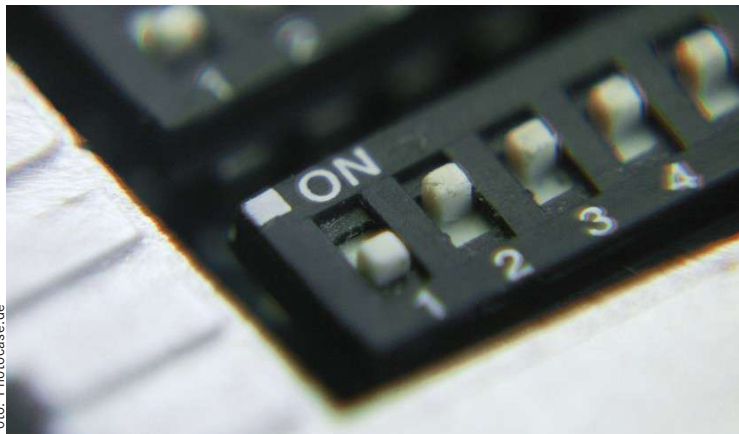


Foto: Photocase.de

SCHALTERPROTEINE können im on- oder off-Zustand vorliegen. Sie sind untereinander vernetzt und kontrollieren Proliferationsprogramme im Zellkern – solange sie nicht durch Mutation fehlgesteuert sind.



WIE FUNKTIONIERT KREBS? Die beiden Referenten erklärten anschaulich die molekularbiologischen Defekte der Zellentartung.

gangen, kann der aktivierende Ligand GTP nicht mehr abgebaut werden und es werden ständig wachstumsfördernde Signale in den Zellkern geleitet. Diese Mutation hat große klinische Relevanz, denn an ca. 80% aller menschlichen Tumore ist ein mutiertes Ras-Protein beteiligt. Auch das durch reziproke Translokation entstandene Philadelphia-Chromosom (bei lymphatischer Leukämie) oder das aufgrund von Genamplifikation überexprimierte Her2-Protein (beim Mammakarzinom) sind von großer medizinischer Bedeutung. Da es sich bei Gain-of-function-

„Krebszellen haben verlernt zu sterben – daran stirbt der ganze Organismus.“

Prof. Dr. Theodor Dingermann

Mutationen um überaktive Proteinsysteme handelt, besteht hier die Chance, mit Inhibitoren hemmend einzugreifen. Entsprechende Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab gegen Brustkrebs) sind bereits auf dem Markt.

Loss-of-function-Mutationen

Tumorsuppressorgene kodieren für Proteine, welche die RNA-Polymerase am Ablesen unter anderem von Genen für Ver-

mehrungsproteine hindern. Sind Tumorsuppressorgene durch Mutationen verändert, werden keine oder funktionsunfähige Bremsproteine produziert. Die Zellteilung läuft dann ungebremst auf Hochtouren. Da hier der Verlust einer Proteinfunktion für die Zellentartung verantwortlich ist, spricht man von Loss-of-function-Mutationen. So lange jedoch die zweite Genkopie des Tumorsuppressorgens noch intakt ist, können diploide Zellen dennoch weiter Bremsprotein bilden. Loss-of-function-Mutationen sind also rezessiv und wirken sich erst dann phänotypisch aus, wenn beide Allele betroffen sind.

Auf einen solchen Mutationstyp führt man z. B. das Retinoblastom bei Kindern zurück. Da sich der Mangel eines intrazellulären Proteins nur schwer ausgleichen lässt, arbeitet man beim Loss-of-function-Szenario daran, mittels Gentherapie eine intakte Genkopie in betroffene Zellen einzubauen.

Epigenetische Effekte

Dingermann ging außerdem auf neue Erkenntnisse zu epigenetischen Effekten bei der Tumorentstehung ein. Dabei handelt es sich nicht um Veränderungen einzelner Gene, sondern ganzer Chromatinregionen, die nicht durch Mutationen, sondern durch kovalente Modifikationen wie Methylierungen der DNA oder der sie umgebenden Histone hervorgerufen werden. Dabei

werden ganze Genbereiche zum Ablesen geöffnet oder verschlossen und dadurch ganze Entwicklungsprogramme umgestellt (z. B. der Switch vom embryonalen zum adulten Stadium). Bei Störungen dieser Regulation werden verschlossene Genbereiche plötzlich wieder aktiv und lösen dann ein zelluläres Chaos aus. Doch auch diese Veränderungen lassen sich inzwischen experimentell korrigieren und dabei Krebsphänotypen in normale Zellen revertieren.

Zwar verfügt man bereits über Leitsubstanzen (z. B. Trichostatin A), eine medizinisch nutzbare Wirksubstanz ist jedoch noch nicht in Sicht. ← web

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Bis jetzt habe ich nur super Vorträge gehört. Besonders gut hat mir gleich der erste Vortrag von Professor Dingermann und Frau Dr. Zündorf zur Molekularbiologie maligner Tumore gefallen. Das Thema Krebs ist zwar für unsere Landapotheke nicht so wichtig, aber selbst wenn wir nur ein oder zwei Fälle betreuen, haben wir nun gute Ansatzpunkte für ein Beratungsgespräch. Übrigens finde ich es auch eine nette Geste vom Veranstalter, überall frische Äpfel anzubieten.“

Michael Schönbrunn

KREBS IN ZAHLEN

Aktuelles zu Prävalenz, Prävention und Prognose

→ Statistisch stirbt jeder vierte Deutsche an Krebs. Während die tumorbedingte Gesamtmortalität seit einigen Jahren leicht sinkt, steigt die Rate mancher Tumorarten weiter an. Eine Interpretation von Inzidenz- und Mortalitätsraten sowie eine Bewertung relevanter Risikofaktoren und effektiver Präventionsmaßnahmen lieferte Prof. Dr. Nikolaus Becker vom Deutschen Krebsforschungsinstitut (DKFZ) in Heidelberg.

In Deutschland werden pro Jahr etwa 210.000 Krebstodesfälle von der amtlichen Todesursachenstatistik registriert (109.000 Männer und 100.000 Frauen). Ähnlich genaue Daten zur Inzidenz existieren nicht, da Neuerkrankungen von den Krebsregistern nicht quantitativ erfasst werden. Hochrechnungen des Robert Koch-Instituts besagen jedoch, dass hierzulande jährlich 395.000 Menschen neu mit der Diagnose Krebs konfrontiert werden.

Krebs bald Todesursache Nr. 1?

Aussagekräftiger als absolute Zahlen sind die von Bevölkerungsgröße und Altersstruktur bereinigten altersstandardisierten Mortalitätsraten. Diese zeigen für Männer nach einem Anstieg der Krebsmortalität in den 50er Jahren mit anschließender Stagnation seit etwa einem Jahrzehnt einen Rückgang. Bei Frauen sind die Zahlen praktisch über den gesamten Zeitraum kontinuierlich gesunken. Dieses Bild relativiert sich jedoch beim Vergleich mit Herz-Kreislauf-erkrankungen, die im gleichen Zeitraum weitaus stärker zurückgegangen sind. „Setzt sich diese Entwicklung fort, wird Krebs in zehn bis 15 Jahren Todesursache Nr. 1 sein“, so die Prognose Beckers. Bei beiden Geschlechtern machen wenige Krebsarten den Löwenanteil der Gesamtinzidenz aus. Hierzu zählen bei Frauen Brustkrebs, gefolgt von Darm- und Lungenkrebs und bei Männern Prostata-

krebs vor Darm-, Lungen- und Blasenkrebs.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei allen Krebsarten liegt bei etwa 50%. Die Variationsbreite ist dabei jedoch sehr groß: Das Pankreaskarzinom hat nach wie vor eine sehr schlechte Prognose. Ungünstig sind die Daten auch bei Lungen- und Magenkrebs. Dagegen sind Hodentumore und pädiatrische Krebserkrankungen inzwischen größtenteils heilbar.

Situation beim Lungenkrebs

Während mit der sinkenden Zahl männlicher Raucher inzwischen sowohl Inzidenz als

auch Mortalität von Lungenkrebs unter Männern abnehmen, steigen die Zahlen bei Frauen weiter an. Luftverschmutzung kann dafür nicht verantwortlich gemacht werden, da kein konsistenter Zusammenhang zwischen Luftqualität und Lungenkrebsprävalenz besteht. Hinzu kommt, dass Männer in den 70er Jahren etwa zehnmal mehr von Lungenkrebs betroffen waren als Frauen. Umweltfaktoren hätten sich jedoch auf beide Geschlechter etwa gleich auswirken müssen.

Inzidenz- und Mortalitätsdaten richtig deuten

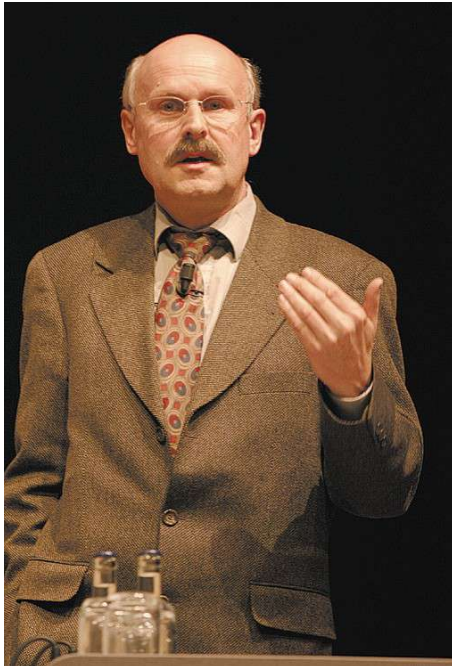
Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt seit wenigen Jahren stark an, während sich die Mortalität auf gleich bleibendem Niveau bewegt. Dies beruht auf der Einführung des PSA-Tests, wodurch präklinische Tumorstadien in die Statistik „eingesammelt“ wurden. Ob der PSA-Test letztlich mit einem signifikanten Nutzen bezüglich Mortalität verbunden ist, müssen Studien jedoch erst noch zeigen.

Wie sich eine etablierte Testmethode auf Inzidenz- und Mortalitätsraten auswirkt, erläuterte Becker anhand der Abstrichuntersuchung auf Gebär-



Foto: Photocase

KREBSRISIKOFAKTOR NR. 1 Keine Primärprävention hat ein größeres Potenzial als der Verzicht auf die Zigarette. Die wissenschaftliche Datenlage wäre für ein Tabakverbot längst ausreichend ...



AUF DER ÜBERHOLSPUR befindet sich der Krebs als Todesursache, so Nikolaus Bauer.

(rund 60.000 pro Jahr) gehen allein auf das Konto Rauchen. „Die wissenschaftliche Datenlage wäre für ein Tabakverbot längst ausreichend – keine Primärprävention hat ein größeres Potenzial“, betonte Becker. Andere beeinflussbare Risikofaktoren wie mangelnde körperliche Bewegung, Schadstoffbelastung der Luft, UV-Strahlung, Alkoholkonsum oder berufliche Faktoren sind in ihrer quantitativen Bedeutung weit aus geringer. Im Bereich der Ernährung gilt lediglich ein hoher Obst- und Gemüsekonsum als evident protektiv. Dies betrifft jedoch nur bestimmte Krebsformen wie z. B.

Kolorektalkarzinome, Ösophagus-, Magen- und Lungen-

krebs. Da noch keine gesicherten Erkenntnisse bezüglich der verantwortlichen Nahrungsmittelinhaltsstoffe bestehen, können Supplemente eine gesunde Ernährung keinesfalls ersetzen.

Welchen Stellenwert hat die Früherkennung?

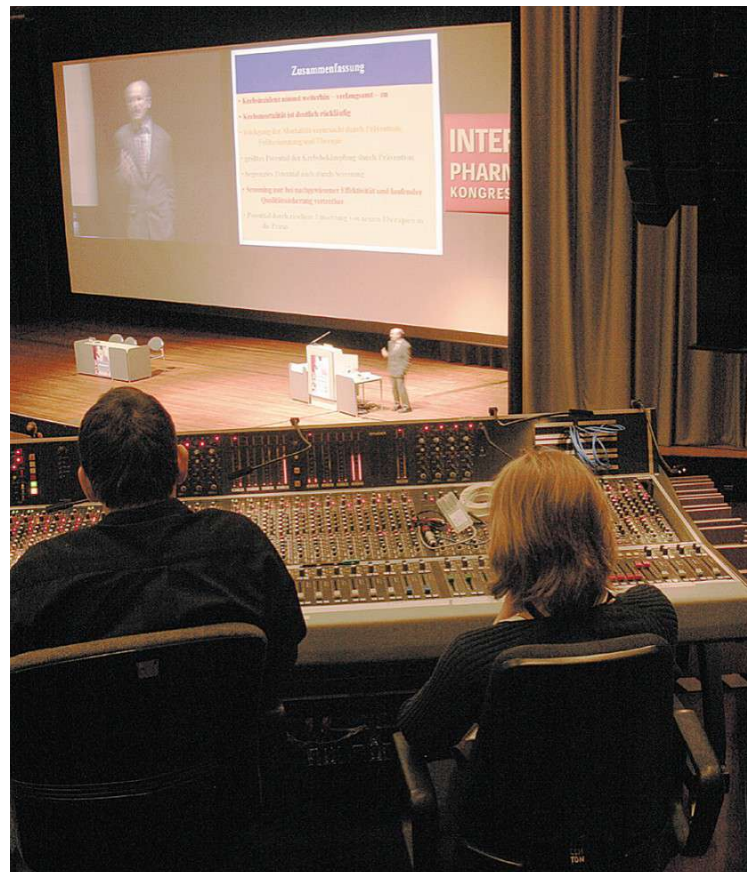
Da Früherkennungsmaßnahmen in einer statistisch zu 99% gesunden Bevölkerung durchgeführt werden, sind hier die Anforderungen bezüglich positiver Nutzen-Risiko-Relation besonders groß. Ihr Beitrag zur Mortalitätsenkung muss epidemiologisch klar belegt und die jeweilige Methode durch Qualitätskontrollen ständig evaluiert werden. Nachgewiesen ist die Effektivität bisher nur für den Abstrichtest auf Zervixkarzinom, die Mammographie in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahre und den Test auf okkultes Blut im Stuhl bezüglich kolorektaler Karzinome. ← web

mutterhalskrebs, die in den 70er Jahren eingeführt wurde. „Hierbei handelt es sich um ein extrem effektives Früherkennungsprogramm – nicht nur im Hinblick auf Mortalität, sondern auch auf Inzidenz, da hiermit schon Vorstufen dieser Krebsart erkannt werden“, erklärte Becker. Derzeit wird diskutiert, weshalb dieses Programm bei uns dennoch nicht so erfolgreich ist wie in anderen westlichen Ländern.

Die Inzidenz von Brustkrebs steigt in Deutschland immer noch an. Dies liegt weniger am Mammographiescreening als an lebensstilbedingten Risikofaktoren wie Kinderlosigkeit, hohes Alter von Erstgebärenden, lange Östrogenexposition. Dass die Brustkrebsmortalität seit kurzem dennoch sinkt, ist auf verbesserte Therapiemethoden zurückzuführen, die jedoch im internationalen Vergleich in Deutschland nur zögerlich umgesetzt werden.

Effektivste Primärprävention

Bei der epidemiologischen Analyse hat sich das Rauchen als weitaus gewichtigster Risikofaktor erwiesen: 30% aller krebisbedingten Todesfälle



FRÜHERKENNUNGSMASSNAHMEN sind nur unter laufender Qualitätssicherung vertretbar, erläuterte Bauer.

ERNÄHRUNG UND KREBS

Ausgewogene Ernährung ist der beste Schutz

→ Dass die Ernährung eines Menschen – sowohl im positiven als auch im negativen Sinn – einen Einfluss auf eine Krebserkrankung hat, ist mittlerweile anerkanntes Wissen. Noch weitgehend unklar ist jedoch, welche Nahrungsbestandteile bei welchen Krebsarten protektiv wirken und wie ausgeprägt diese Schutzwirkung tatsächlich ist. Einen Überblick über die derzeitige Datenlage gab Prof. Dr. Clemens Unger vom Tumorzentrum in Freiburg.

Dass die Ernährung die Entstehung von Krebs begünstigen bzw. ihr vorbeugen kann, belegen viele epidemiologische Daten. Besonders deutlich sind dabei die Zusammenhänge zwischen Ernährungsfehlern und gesteigertem Krebsrisiko. So geht man derzeit davon aus, dass eine zu energiereiche, fette, vitamin- und ballaststoffarme Ernährung in Kombination mit wenig Bewegung und dem übermäßigen Genuss von Alkohol für ca. 30 Prozent aller Krebserkrankungen verantwortlich zeichnet. Auf molekularer Ebene wird dies unter anderem mit einem infolge von Bewegungsmangel und Übergewicht entstehenden Wirkungsverlust von Insulin erklärt. Die aufgrund dieses Verlustes reaktiv ansteigenden Insulinspiegel können das Zellwachstum anregen und fördern damit die Tumorentstehung.

Obst und Gemüse schützen ...

Umgekehrt geht ebenfalls aus verschiedenen epidemiologischen Studien hervor, dass bestimmte Nahrungsbestandteile bzw. bestimmte Lebensmittel einen schützenden Effekt vor Krebs ausüben. Im Fokus der Untersuchungen stehen insbesondere Obst und

Gemüse. Wie Unger darstellte, ist die Studienlage hierzu allerdings recht schwierig. So ist das Fazit von insgesamt 156 Studien, dass Obst und Gemüse vor einigen Krebsarten schützen und bei anderen keine eindeutige Wirkung haben. Negative Effekte wurden in diesen Studien dagegen in keinem Fall beobachtet.

... vor bestimmten Krebsarten

Laut Unger ist die Aussage „Obst und Gemüse schützen vor Krebs“ mit Blick auf die derzeitige Datenlage nicht zulässig. So konnte z. B. für



UNGER: „Wir essen zu energiereich, vitamin- und ballaststoffarm“.



PAUSCHALE AUSSAGEN zu Lebensmitteln und Krebsprävention gibt es Clemens Unger zufolge nicht.

Brustkrebs in mehreren großen Studien keine positive Wirkung eines hohen Obst- und Gemüseverzehrs festgestellt werden. Erst im Januar dieses Jahres wurden wieder entsprechende Daten im Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlicht. Andererseits wäre es nun ebenfalls falsch, ausgehend vom Fall Brustkrebs zu sagen „Obst und Gemüse schützen nicht vor Krebs“. Unger kritisierte, dass in den Medien derartige pauschale Aussagen gerne aus Gründen der höheren Aufmerksamkeit gewählt werden: „Das ist unverantwortlich gegenüber den Verbrauchern“.

Benefit von Supplementen unklar

Noch diffiziler als bei den Lebensmitteln sieht die Datenlage bei Nahrungssupplementen aus. Unger ging beispielhaft auf Studien ein, die die krebsprotektive Wirkung der Supplementation von Betacaroten, Selen, Grüntee und einem ACE-Vitaminskomplex untersucht haben:

- In der ATBC-Studie wurde der Effekt von Betacaroten bei langjährigen Rauchern untersucht. Entgegen der Annahme, dass sich die Supplementation bei dieser Personengruppe günstig auswirkt, steigerte die Betacarotengabe das Risiko für Lungenkrebs.
- In einer Untersuchung mit rund 1300 Patienten mit



Foto: Mastodynion

ABWECHSLUNGSREICHE KOST Je vielfältiger die Ernährung ist, desto besser – und am besten ist sie mit reichlich Obst und Gemüse.

Hauttumoren wurde nach der OP die Wirkung von täglich 200 µg Selen oder Placebo über einen Zeitraum von vier bis sechs Jahren untersucht. Selen führte in dieser Studie zu einer signifikant verringerten Rezidiv- und hochsignifikant verringerten Mortalitätsrate.

- Für das in Grüntee enthaltene Polyphenol Epigallocatechin-gallat (EGCG) wurden anti-angiogenetische Effekte festgestellt. Im Tiermodell

hemmte EGCG die Entwicklung von Lungentumoren und Ösophagustumoren.

- In einer Studie mit Magenkrebspatienten wurde die Wirkung eines mittelhoch dosierten ACE-Vitaminskomplexes nach OP untersucht. Der Benefit der Supplementation war nach drei Jahren signifikant, nach fünf Jahren hochsignifikant.
- Chemopräventive Effekte bei Dickdarmkrebs wurden in

Studien unter anderem für Folsäure, Selen und Calcium beobachtet. Keine der untersuchten Substanzen ist jedoch bislang für die Chemoprävention zugelassen, da die Studienlage dafür nicht ausreicht.

Eine Krebsdiät gibt es nicht

Unger fasste zusammen: Es gibt viele Hinweise auf protektive Wirkungen von Nahrungssupplementen – allerdings ist wie bei den Lebensmitteln keine pauschale Aussage möglich. Zudem fehlen in den meisten Fällen prospektive Studien nach GCP-Standard. Zum jetzigen Zeitpunkt könne man seinen Kunden in der Apotheke daher nur die folgenden Empfehlungen geben: Den besten Schutz vor Krebs bietet eine ausgewogene Kost mit mehrfach täglich Obst und Gemüse, fettarmen Milchprodukten und Ballaststoffen. Der Genuss von Alkohol sollte eingeschränkt werden und man sollte auf einen niedrigen Salzverbrauch achten. Komplexe Kohlenhydrate sind einfachen Zuckern vorzuziehen, ebenso mehrfach ungesättigte Fettsäuren den gesättigten. Und ganz wichtig ist es, sein Gewicht im empfohlenen BMI-Bereich stabil zu halten und sich regelmäßig zu bewegen. ← ral



MIKRONÄHRSTOFFE

Nur individueller Einsatz nützt

→ Vitamin- und Mineralstoffsupplemente halten bei weitem nicht immer, was sich die Anwender von ihnen versprechen. Im schlimmsten Fall können sie sogar mehr Schaden anrichten als nützen. Eine zielgerichtete Anwendung bei verschiedenen Erkrankungen und ein hoch dosierter supportiver Einsatz bei der Krebstherapie kann jedoch durchaus sinnvoll sein. Über den Sinn und Unsinn von Mikronährstoffen in Therapie und Prophylaxe diskutierten Ulrike Gonder, Wallrabenstein und Apotheker Uwe Gröber, Essen.

„Supplemente werden viel zu leichtfertig eingesetzt“, sagte Ulrike Gonder. Positive Wirkungen werden zwar postuliert, sind aber in vielen Fällen nicht belegt. Vor allem in der Krebsprävention gibt es keine Nachweise für die Wirksamkeit von Vitaminen.

Fraglicher Krebschutz

In zahlreichen Studien konnte nach den Worten von Gonder kein Nutzen einer Supplementierung bei Krebs gezeigt werden. Der erste Tiefschlag der Vitamin-Befürworter war die finnische ATBC-Studie aus dem Jahr 1994, denn in dieser Studie erhöhte Betacaroten bei Rau-

chern das Risiko für Lungenkrebs. Auch in der CARET-Studie von 1996 wurde gezeigt, dass Betacaroten bei Rauchern die Sterblichkeit an Lungenkrebs erhöht.

Auch Vitamin E ist in die Kritik geraten, nachdem die Auswirkungen einer Einnahme von hohen Dosen dieses Vitamins in verschiedenen Studien untersucht wurden. Gonder betonte, dass viele Studien zu Vitamin E methodisch angreifbar seien und sich nie ein eindeutiger Nutzen gezeigt hätte.

Folsäure soll ebenfalls die Krebsentstehung verhindern. So kam es in verschiedenen Studien zu weniger Krebserkrankungen, wenn der Folsäure-Blutspiegel

hoch genug war. Aus anderen Studien gibt es aber Hinweise, dass Folat sogar das Tumorstadium fördern kann. Ob Folsäure gastrointestinales Karzinom vorbeugen kann, werde je nach Methodik der Studie unterschiedlich beurteilt, so Gonder.

Deutschland ist Selenmangelgebiet

Uwe Gröber führte als Gegenbeispiel an, dass Selen unzweifelhaft vorbeugend bei Krebserkrankungen wirkt. Eine Selen-Supplementierung sei allein deshalb schon sinnvoll, weil Deutschland ein Selenmangelgebiet ist. Einige Wirkungen von Selen in der Krebsprävention sind nachgewiesen, so Gröber. Auch konnte gezeigt werden, dass ein niedriger Selen Spiegel im Blut das Risiko für das Prostatakarzinom um das Vier- bis Fünffache erhöht.

Ausgewogene Ernährung ist wichtig

Gonder wies darauf hin, dass sich nicht einmal die Auswirkungen einer gesunden Ernährung immer eindeutig zeigen lassen. So schützte in der europäischen EPIC-Studie eine Ernährung mit viel Obst und Gemüse nicht vor Brustkrebs. Nach Gonder sei es wahrschein-





Foto: Amgen

ERST TESTEN, DANN SUPPLEMENTIEREN Bevor ein Krebspatient Vitamine erhält, sollten seine Blutwerte bestimmt werden – dafür plädieren Ulrike Gonder und Uwe Gröber.

lich im Rahmen einer Studie schwer, die einzelnen Komponenten der Ernährung zu beur-

teilen: „Auf die Gesamternährung kommt es an.“ Gonder hält eine gesunde und abwechslungs-

reiche Ernährung für sinnvoller als den Einsatz von Supplementen: „Das beste Supplement kann eine gesunde Ernährung nicht aufwiegen.“

Nach Meinung von Gonder könnten momentan aufgrund der Studienlage keine pauschalen Empfehlungen für Supplemente ausgesprochen werden: „Pauschale Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung sind besonders für hohe Dosen nicht zu begründen. Wenn Supplemente nützen sollen, benötigen wir klare Leitlinien.“ Als Beispiel für eine fundierte Empfehlung nannte sie die Gabe von Folsäure in der Schwangerschaft. Dadurch können erwie-senermaßen Neuralrohrdefekte bei den Kindern vermieden werden.

Schützen Vitamine die Krebszellen?

Ein weiterer Diskussionspunkt war der Einsatz von Vitaminen



KOMMENTAR

Mit Augenmaß arbeiten

Soll man Nahrungssupplemente zur Prävention von Krebs in der Apotheke empfehlen oder eher von ihnen abraten? Die Diskussion zwischen Ulrike Gonder und Uwe Gröber auf der Interpharm gab auf diese Frage keine eindeutige Antwort. Zumindest keine, die sich direkt praktisch umsetzen ließe.

Zwar war man sich einig, dass eine gezielte Supplementation nach Erhebung des Ernährungsstatus per Blut-

untersuchung sinnvoll ist, wenn denn dabei ein Mangel festgestellt wird – diese Vorgehensweise entspricht aber leider nicht dem Apothekenalltag. Einen „Schnelltest“ zur Feststellung des Ernährungsstatus, der für 3,50 Euro fünf Minuten nach einem Stich in des Kunden Finger Aussagen zu Vitamin- oder Mineralstoffmangelzuständen macht, gibt es nun mal (noch) nicht. Soll man Kunden, die

mit dem Wunsch nach einem Nahrungssupplement vor einem stehen, weil sie „etwas für ihre Gesundheit tun wollen“ und gelesen haben, dass „man damit auch Krankheiten wie Herzinfarkt oder Krebs vorbeugen kann“, also postwendend zum Arzt schicken? Wobei man ihnen dann auch gleich sagen sollte, dass diese Untersuchung natürlich nicht von der Kasse gezahlt wird, sondern auf eigene Rechnung geht? Kundenbindungsfördernd dürfte diese Maßnahme nicht sein. Auf der anderen Seite kann es – wie Frau Gonder auch sagte – nicht richtig sein, Vitamine und Mineralstoffe nach dem Gießkannenprinzip einzusetzen: „Nehmen Sie mal am besten von allem etwas, das kann ja nicht schaden“. Was also tun? Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt einem wohl nichts anderes übrig als mit viel Augenmaß zu arbeiten und das Stichwort „Beratungsoffensive“ in die Tat umzusetzen. Das heißt, Kunden, die Vitamin- oder Mineral-

stoffpräparate wünschen, danach fragen, was sie mit der Einnahme erreichen möchten. Sie darauf hinweisen, dass die Einnahme derartiger Präparate kein Ausgleich für einen ungesunden Lebensstil sein sollte. Ihnen ans Herz legen, dass sie die angegebenen Dosierungen einhalten und nicht nach dem Motto „viel hilft viel“ vorgehen dürfen, weil Nahrungssupplemente eben nicht nur positive Wirkungen haben. Sie andererseits aber auch darin bestärken, dass es gut ist, sich Gedanken über Krebsprävention zu machen und den Versuch zu einem gesünderen Leben zu starten – wozu auch die Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen zu zählen ist. Kein generelles Abraten also, auch kein generelles Zuraten, sondern ein Gespräch, das dem Kunden eine Richtung weist – das dürfte derzeit der richtige Weg sein.

Beatrice Rall





„PRO SUPPLEMENTE“ war Gröbers Standpunkt im Streitgespräch.

Gonder: „In der adjuvanten Therapie fehlt die Evidenz für konkrete oder pauschale Empfehlungen.“ Es sei jedoch durchaus denkbar, dass der Tumor nach einer sinnvollen Kombination gegenüber der Therapie empfindlicher sei. Gonder plädierte dafür, vor einer Supplementierung die Blutwerte zu bestimmen, um Imbalancen zu verhindern.

Verträgliche Tumortherapie als Ziel

Auch Gröber war der Meinung, dass zu Beginn einer Krebstherapie der Ernährungsstatus des Patienten erfasst werden sollte, um dann sinnvolle supportive und komplementärmedizinische Maßnahmen zu ergreifen. Gröber hielt hohe Dosen von Supplementen aufgrund von positiven Erfahrungen für sinnvoll. Durch eine zielgerichtete Supplementierung könnten viele Nebenwirkungen einer Tumortherapie, wie Immunschwäche, Fatigue-Syndrom, Tumor-Anämie und Erschöpfung, gemildert werden. Eine hoch dosierte Nahrungsergänzung müsse jedoch immer in enger Zusammenarbeit mit dem Arzt eingesetzt werden. Wenn Supplemente zielgerichtet je nach Art der Chemotherapie gegeben würden, verträge der Patient die Chemotherapie besser, meinte



DEN CONTRA-PART vertrat Ulrike Gonder.

Gröber. So könnten zum Beispiel L-Carnitin und Selen die Nebenwirkungen einiger Chemotherapien abmildern. „Die Verträglichkeit der Therapie und damit die Lebensqualität für den Patienten können so verbessert werden“, sagte Gröber.

Gröber nannte als Beispiel eine Anwendungsbeobachtung mit einer Supportivtherapie, die unter anderem 6000 mg Vitamin C, 1000 mg Vitamin E und 900 Mikrogramm Selen enthielt. In dieser Studie war die Zytostatikatherapie besser verträglich und wirkte besser als ohne diese Ergänzung. ← hel

in der adjuvanten Therapie von Krebserkrankungen. Nach Meinung von Gonder besteht grundsätzlich die Gefahr, dass Antioxidanzien während der zytostatischen Therapie und Bestrahlung schaden könnten, da der Wirkmechanismus vieler Zytostatika mit der Bildung freier Radikale zusammenhängt. Theoretisch können Antioxidanzien die zelltoxische Wirkung abschwächen, da Radikale abgefangen werden, die dann nicht mehr für die zytotoxische Aktivität an der Tumorzelle zur Verfügung stehen. Beispielsweise macht Vitamin C Krebszellen unempfindlich gegen Chemotherapeutika.



WANN MACHEN SUPPLEMENTE SINN? Danach fragte Moderator Klaus Brauer seine beiden Diskussions Teilnehmer. Er unterschied dabei zwischen Prävention und therapiebegleitender Gabe.

KOMPLEMENTÄRE KREBSTHERAPIEN

Gemeinsam gegen die Bedrohung Krebs

→ „Die Schulmedizin rettet vor dem Ertrinken.“ – „Die Komplementär-onkologie befähigt zum Schwimmen“. Mit diesen Bildern beschrieb Prof. Dr. Volker Fintelmann, Holm, das Wesen konventioneller und komplementärer Medizin. Bei der Behandlung eines krebserkrankten Menschen sollten sich diese zwei Therapieformen ergänzen, da nur so die Integrität des Patienten gewahrt werden kann.

Die noch immer bestehende Unterscheidung zwischen Schulmedizin und Komplementärmedizin in der Onkologie ist aus der Sicht des Patienten überflüssig und kontraproduktiv. Der Wunsch des Patienten ist eine Wiederherstellung seiner Identität, was nur durch eine umfassende Therapie erfüllt werden kann. Durch die Krebserkrankung ist der Mensch in seiner Identität, in seiner Integrität verletzt. Diese Verletzung wird vorwiegend bei onkologischen Erkrankungen erlebt, welche die Grundfesten der eigenen Existenz erschüttern.

Andere Erkrankungen, zum Beispiel ein Herzinfarkt oder Diabetes, die ebenfalls mit einer lebensverkürzenden Prognose einhergehen, werden nie so bedrohlich empfunden wie Krebs. Fintelmann sieht in einem Wiederherstellen der persönlichen Integrität die eigentliche Aufgabe der Komplementär-onkologie. In der Zeit nach der Diagnosestellung, während der Therapie und den darauf folgenden Monaten stellt sich der Patient viele Fragen und sucht neue Aspekte seines Lebens. Bei dieser Suche kann ihn die Komplementär-onkologie unterstützen und begleiten.

Innere und äußere Evidenz

Die Beurteilung einer Therapie nur nach Richtlinien der Evidenz-basierten Medizin ist Fintelmann zufolge zu einseitig, da sich eine Behandlung nach innerer und äußerer Evidenz richten sollte. Unter der äußeren Evidenz wird dabei die Evidenz-basierte Medizin verstanden, unter der inneren Evidenz die Erfahrung des Arztes. Erst das Zusammenspiel zwischen Wissen, Erfahrung und Erleben des Patienten führt zu einer guten Therapie. Ein Vorgehen nach äußeren Evidenzen kann erlernt werden, die innere Evidenz setzt Intuition voraus. Bei der Komplementär-onkologie sollen wissenschaftliche Grundlagen und Intuition berücksichtigt werden, wobei stets individuelle, patientenbezogene Entscheidungen getroffen werden. Etwas überspitzt ausgedrückt bedeutet dies,



MITEINANDER, nicht gegeneinander, sollten laut Volker Fintelmann Schul- und Komplementärmedizin arbeiten.

dass der Mensch und nicht der Tumor behandelt werden soll.

Krankheit bedeutet Entwicklung

Krebs ist kein plötzlich auftretender Vorgang, sondern eine langjährige Entwicklung. In der Prälatenzphase wird die Disposition für die Erkrankung angelegt, während der Latenzphase entstehen Präkanzerosen, die dann in der Phase der Manifestation als Karzinom diagnostiziert werden. Aus diesem Modell zur Krankheitsentstehung lassen sich mehrere Schlussfolgerungen und Fragen ableiten. Erstens: Zwischen dem Prätumorstadium und der Ausbildung eines Karzinoms muss eine Initiation liegen.

Auswahl komplementärer Krebstherapien

- Immuntherapie (Mistel, Peptide)
- Psychoonkologie
- orthomolekulare Therapie (z. B. mit Selen oder Vitamin C)
- Enzymtherapie
- mikrobiologische Therapie (Darmsanierung)
- Schmerztherapie
- Musiktherapie
- Hyperthermie
- Entgiftung
- Ernährungsberatung
- Sport



Foto: biosyn

MISTEL ALS KREBSTHERAPIE Die Misteltherapie kann bei Krebs anthroposophisch oder phytotherapeutisch ausgerichtet sein. Wichtig ist die Durchführung „lege artis“.

Zweitens: Nach der Diagnose eines Tumors müssen nicht sofort alle erdenklichen Maßnahmen ergriffen werden. In manchen Fällen (z. B. bei einem Prostatakarzinom des alten Mannes) kann auch ein watch and wait angezeigt sein.

Drittens: Folgende Fragen harren einer Klärung:

- Was führt von der Krankheitsdisposition zur Präkanzerose?
- Was führt von der Präkanzerose zum Karzinom?
- Warum versagt die körpereigene Abwehr?
- Was bestimmt die Organmanifestation?

Beispiel Misteltherapie

Die Misteltherapie kann anthroposophisch oder phytotherapeutisch ausgerichtet sein. Beispiele für pflanzliche Präparate sind Lektinol®, Cefalektin® und Eurixor®, Beispiele für anthroposophische Arzneimittel Iscador®, Helixor® und Abnobaviscum®.

Ziele der komplementären Krebstherapie

- Verringerung von Nebenwirkungen konventioneller Therapien
- Steigerung der Ansprechraten bei tumorzerstörenden Maßnahmen
- Rezidiv- und Metastasenprophylaxe
- Verlängerung der Remissionsdauer
- Verbesserung der Lebensqualität

Durch eine anthroposophisch orientierte Misteltherapie soll der Patient seine durch die Krankheit gestörte Identität wiedererlangen und in die Lage versetzt werden, mit seiner Erkrankung zu leben oder diese zu überwinden. Bei der Therapie mit Phytopharmaka stehen eher die immunmodulatorischen Wirkungen der Mistel im Vordergrund. Für die Misteltherapie gilt ganz allgemein, dass sie die Lebensqualität stabilisiert oder

verbessert, konventionelle Therapien ergänzt (zum Beispiel die Verträglichkeit einer Strahlentherapie verbessert) und zur Sekundärprävention eingesetzt wird. Darüber hinaus werden Mistelpräparate aufgrund ihrer analgetischen und anxiolytischen Wirkungen in der palliativen Situation eingesetzt. Fintelmann betonte, dass eine Misteltherapie lege artis durchgeführt werden muss, da falsche Applikationsintervalle und falsche Dosierungen den Benefit der Mistel zu Nichte machen. ← pj

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Ich bin extra aus der Schweiz angereist, weil mich das Thema Onkologie stark interessiert. Professor Fintelmann betrachte ich als charismatische Persönlichkeit – ich finde seine Haltung vorbildlich. Als Allgemeinärztin arbeite ich mit Orthomolekularer Medizin und Herr Gröber war für mich ebenfalls ein Grund für mein Kommen. Als Gegenpart zu ihm hätte ich allerdings in der Diskussion einen Schulmediziner erwartet.“

Dr. med. Antoinette Föhr

WIE FINDEN SIE DIE VORTRÄGE?



„Prinzipiell finde ich die Themen gut, auch wenn ich kein Onkologe bin – aber es geht ja auch um eine allgemeine Weiterbildung. Die Diskussion um die Orthomolekulare Medizin bringt mir Hintergrundwissen. Allerdings fand ich die Diskutanten ein wenig ungleich: Herr Gröber erschien mir eher wissenschaftlich orientiert zu sein, wohingegen Frau Gonder eher aus dem Bauch heraus argumentierte. Aus meiner Sicht war es ein wenig schade, dass das Publikum nicht in die Diskussion mit einbezogen wurde. Die Moderation von Herrn Dr. Brauer hat mir sehr gut gefallen.“

Dr. Eckart Meyer

WAS HAT IHNEN BESONDERS GEFALLEN?



„Beim Streitgespräch über Orthomolekulare Medizin fand ich Herrn Gröber toll. Ich habe auch sein Buch gelesen und habe den Eindruck, dass er über ein sehr fundiertes Wissen verfügt. Frau Gonder konnte ihm meiner Meinung nach nicht das Wasser reichen. Mir gefällt bei der Interpharm, dass ich hier Fortbildung in geballter Form aufnehmen kann – dasselbe Pensum in einer Zeitschrift schaffe ich nicht. Außerdem ist es nicht nur eine beruflich sehr interessante Veranstaltung, sondern es ist auch ein netter Kollongentreff.“

Katja Hagebeck

MODERNE KREBSTHERAPIE MIT BIOLOGICALS

Neue Ansätze für die Zukunft

→ In der medikamentösen Tumorthherapie werden zunehmend Biologicals eingesetzt. Diese richten sich spezifisch gegen bestimmte tumorpathologische Prozesse und werden in Kombination mit klassischen Zytostatika zur Therapie unterschiedlichster Tumorerkrankungen eingesetzt. Prof. Dr. Theodor Dingermann und Dr. Ilse Zündorf, Frankfurt, erläuterten den Wirkmechanismus der wichtigsten Biologicals und deren therapeutische Anwendung.

Biologicals sind makromolekulare Proteine, die im Gegensatz zu klassischen Zytostatika immer extrazelluläre Angriffspunkte haben. Ihrer Entwicklung ging ein verfeinertes Verständnis tumorpathologischer und immunologischer Vorgänge voraus. Biologicals beeinflussen das Immunsystem oder richten sich gegen bestimmte tumorspezifische, pathologische Prozesse. Sie werden nur in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Die bereits therapeutisch verwendeten Biologicals können in fünf Gruppen eingeteilt werden:

- Zytokine; diese aktivieren das Immunsystem mit dem Ziel, Krebszellen zu eliminieren.
- Signalübertragungshemmer; diese sollen falsch aktivierte Informationswege unterbrechen.

- markierende Wirkstoffe; markierte Tumorzellen können von dem körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört werden.
- Angiogenese-Inhibitoren; sie unterbinden die Nährstoffversorgung des Tumors.
- Aktivatoren des Stammzellpools.

Stimulation des Immunsystems

Zu den älteren Biologicals zählen Zytokine wie rekombinantes Interferon alpha (Roferon®, Intron A®), die in der Onkologie unter anderem beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, bei der Haarzell-Leukämie, beim malignen Melanom und Myelom, in der chronischen Phase des T-Zell-Lymphoms und bei der chronisch mye-

loischen Leukämie (CML) eingesetzt werden. Ein weiteres Zytokin, Interleukin 2 (Proleukin®), wird ebenfalls zur Therapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms verwendet. Der rekombinante Tumornekrosefaktor alpha (Beromun®) wird bei Weichteilsarkomen der Extremitäten eingesetzt. Durch die Gabe dieses Zytokins soll eine Entzündungsreaktion initiiert werden, die sich gegen den Tumor richtet. Diese äußerst aggressive Therapie führt zwar zu keiner Lebensverlängerung, verzögert aber den Zeitpunkt einer Amputation.

Das nicht gentechnisch hergestellte Interferon beta (Fiblaferon®) wird zur Behandlung des undifferenzierten Naso-Pharynx-Karzinoms eingesetzt.

Unterbrechen der Signaltransduktion

Inhibitoren der Signaltransduktion sind häufig monoklonale Antikörper, die entweder selbst an einen Rezeptor binden oder Wachstumsfaktoren abfangen, bevor diese an einen Rezeptor binden können. Der wohl bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Trastuzumab (Herceptin®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der bei einer bestimmten Form des metastasierenden Mammakarzinoms eingesetzt wird. Bei 20 bis 30% aller Mammakarzinome liegt eine Überexpression von HER-2-neu vor. Dadurch befinden sich zu viele Rezeptoren auf der Zelloberfläche, die bereits ohne Liganden durch eine spontane Dimerisierung aktiviert werden. Dieser Vorgang wird durch Trastuzumab unterbunden. Ferner findet durch den Komplex zwischen Antikörper und Tumorzelle auch eine Markierung statt, das heißt, das Immunsystem erkennt so die malignen Zellen und kann Gegenmaßnahmen ergreifen. Relativ neu zugelassen ist der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix®), der bei Nachweis einer Überexpression von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), in der Second-line-Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms eingesetzt werden kann.



Foto: Bilderbox.com

DEN HAHN ABDREHEN Angiogenese-Hemmer wie Bevacizumab schalten die Nährstoffzufuhr zum Tumor ab.

Hemmung von Wachstumsfaktoren durch Cetuximab

Bei rund 70% aller Kolonkarzinome liegt eine EGFR-Überexpression vor, was mit gehäuftem Zellwachstum, Invasion und Metastasierung verbunden ist. Mit monoklonalen Antikörpern gegen diesen Rezeptor wie zum Beispiel Cetuximab (Erbix[®]) sollen die unerwünschten Wirkungen der Wachstumsfaktoren unterbunden werden. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der selektiv an die externe EGFR-Domäne andockt und dadurch die Bindung des natürlichen Liganden verhindert. In der Folge wird die Signalkaskade unterbunden. Die unter der Therapie auftretenden akne-ähnlichen Hautausschläge sind auf das vermehrte Auftreten von EGF-Rezeptoren in der Haut zurückzuführen. Aufgrund des Maus-Antikörpers können allergische Reaktionen auftreten.



ZWIEGESPRÄCH Gemeinsam erläuterten Dingermann und Zündorf die Wirkweise verschiedener Biologicals.

Markierung der Tumorzellen

Zur Markierung von Tumorzellen werden monoklonale Antikörper entwickelt, die bestimmte Tumor-assoziierte Antigene auf der Oberfläche

der Krebszelle erkennen und an diese binden. Dieser Komplex aus Tumorzelle und Antikörper ist nun für das körpereigene Immunsystem erkenntlich und kann über verschiedene Mechanismen zerstört werden. In diese Gruppe der Biologicals können Alemtuzumab (MabCampath[®]), Rituximab (MabThera[®]) und das noch nicht zugelassene Zanolimumab (HuMax-CD4[®]) eingereiht werden.

Ein Antikörper gegen ein spezifisches Tumormerkmal kann nun noch zusätzlich mit einem radioaktiven Anteil oder einem bakteriellen Toxin „ausgestattet“ werden. Erstes ist der Fall bei Ibritumomab-Tiuxetan

(Zevalin[®]), das etwas vereinfacht als „radioaktives Rituximab“ bezeichnet werden kann und bei dem bislang nur von der FDA zugelassene Tositumomab (Bexxar[®]). Ein Beispiel für die Kombination eines monoklonalen Antikörpers mit

Monoklonale Antikörper in der Onkologie			
Wirkstoff	Handelsname	Charakterisierung	Hauptindikation
Rituximab	MabThera	monoklonaler chimärer Antikörper	diverse Lymphomentitäten
Ibritumomab	Zevalin	Radioimmunkonjugat	Zweitlinientherapie bei Lymphomen
Alemtuzumab	MabCampath	humanisierter rekombinanter Antikörper	Zweitlinientherapie der CLL
Tositumomab	Bexxar	Radioimmunkonjugat	Lymphome
Gemtuzumab-Ozogamacin	Mylotarg	Konjugat zwischen humanisiertem monoklonalem Antikörper und bakteriellem Toxin	rezidierte akute myeloische Leukämie
Cetuximab	Erbix	chimärer monoklonaler Antikörper	metastasierendes kolorektales Karzinom
Trastuzumab	Herceptin	humanisierter monoklonaler Antikörper	metastasierendes Mammakarzinom
Bevacizumab	Avastin	rekombinanter humanisierter Antikörper	metastasierendes kolorektales Karzinom

Stimulation der Stammzellen

Eine gefürchtete Begleiterscheinung vieler klassischer Chemotherapien ist die Neutropenie bzw. das neutropenische Fieber, welches durch die Schädigung blutbildender Zellen hervorgerufen wird. Um das Zeitintervall zu verkürzen, in dem der Körper wieder neue Blutzellen aufbaut, können Kolonie-stimulierende Faktoren eingesetzt werden. Zu diesen Wachstumsfaktoren zählen Lenograstim (Granocyte®), Filgrastim (Neupogen®) und das pegylierte Filgrastim (Neulasta®). Wachstumsfaktoren verkürzen die Dauer der Neutropenie, indem sie die Neubildung von Granulozyten beschleunigen. Kolonie-stimulierende Faktoren werden ferner zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen vor einer Knochenmarktransplantation eingesetzt.

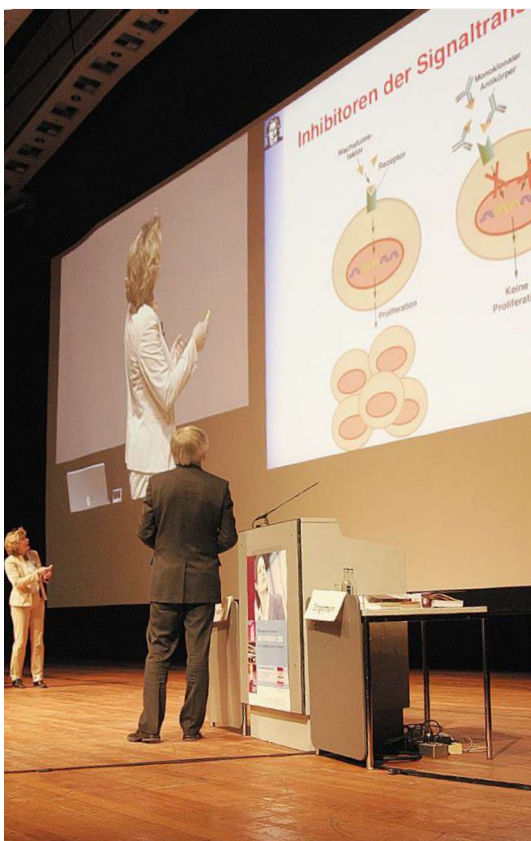
einem Toxin ist Gemtuzumab-Ozogamicin (Mylotarg®), das bereits in den USA zugelassen ist.

Abschalten der Nährstoffzufuhr

In diese Gruppe gehört der Angiogenese-Hemmer Bevacizumab (Avastin®). Durch eine Unterbindung der Gefäßneubildung, welche der Tumor zur Versorgung seiner Gefäße benötigt, wird der Krebs „ausgehungert“. Bevacizumab ist ein re-

kombinanter monoklonaler humanisierter Antikörper. Er erkennt freies VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und verhindert dessen Bindung an seinen Rezeptor. Dadurch wird die Bildung neuer Blutgefäße gehemmt. Bevacizumab wird in Kombination mit einem 5-Fluorouracil-haltigen klassischen Zytostatikaregime zur Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms eingesetzt.

Ein weiterer Wirkstoff, der die Nährstoffversorgung des Tumors unterbindet, ist Asparaginase, die auch in einer pegylierten Form vorliegt (Oncasparv®). Asparaginase katalysiert die Hydrolyse von L-Asparagin zu L-Asparaginsäure. Asparagin ist nun für bestimmte Tumoren (u. a. akute lymphoblastische Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter) essenziell für das weitere Wachstum. Durch die Gabe der Asparaginase wird dem Tumor also das notwendige Asparagin entzogen. ← pj



ANGRIFF VON ALLEN SEITEN Moderne Krebstherapie zielt nicht mehr nur auf die Zerstörung der entarteten Zellen.



KLINISCHE ONKOLOGIE

Klassische Zytostatikatherapie – moderne Komedikation

→ Ein besseres Verständnis der Tumorentstehung führt zur Entwicklung neuer, spezifisch wirkender Zytostatika. Aber auch Veränderungen und Variationen der galenischen Form verbessern die zytotoxische Therapie. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass häufig erst Supportiva eine optimale Therapie ermöglichen, so Dr. Hans-Peter Lipp von der Universitätsklinik Tübingen.

Neu auf dem Markt sind Pemetrexed und Bortezomib. Pemetrexed (Alimta®) ist wie Methotrexat ein Folsäureantagonist, hemmt aber gleich vier wichtige Enzyme des Folatstoffwechsels. Eine Therapie mit Pemetrexed darf nur unter einer gleichzeitigen Substitution von Vitamin B₁₂ und Folaten erfolgen, da ein Verzicht auf diese Vitamine zu schweren Neutropenien und Thrombozytopenien führt. Pemetrexed ist zugelassen zur Therapie des NSCLC und des Mesothelioms, eines Tumors, der durch Asbest verursacht wird. Da zwischen der Exposition mit Asbest und der Manifestation des Tumors eine Latenzzeit von 30 bis 40 Jahren liegt, wird die Inzidenz eines Mesothelioms in den nächsten zehn Jahren ansteigen.

Neue Strategien

Ein weiteres neues Zytostatikum ist der Proteasominhibitor Bortezomib (Velcade®). Proteasomen sind „Schredder“ für bestimmte Proteine. Durch die gezielte Hemmung des Proteinabbaus in Tumorzellen wird die Wachstumsstimulation in diesen Zellen blockiert und die Apoptose eingeleitet. Zurzeit wird Bortezomib zur Therapie des Plasmozytoms (multiples Myelom) eingesetzt, wenn zwei vorausgegangene Erstlinientherapien erfolglos waren. Ebenfalls relativ neu auf dem Markt sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib (Iressa®) und Erlotinib (Tarce-

va®). Es handelt sich dabei um so genannte small molecules, welche die intrazelluläre Tyrosinkinase und somit die weiterfolgenden Signalübertragungen hemmen. Ebenfalls neu und bislang noch nicht auf dem Markt ist die Antisense-Substanz Oblimersen, die in Kombination mit Dacarbazin zur Therapie des Melanoms eingesetzt werden soll. Bei Antisense-Molekülen handelt es sich um kurze, einsträngige Nucleinsäuren, die die Bildung eines nicht erwünschten Zielproteins unterbinden, in dem sie die Informationsübertragung von der m-RNA zu den Ribosomen blockieren.

Galenische Verbesserungen

Auch galenische Veränderungen eines Zytostatikums können zu einer verbesserten Therapie beitragen. So kann zum Beispiel durch eine liposomale Verkapselung von Doxorubicin die

Kardiotoxizität des Antrazyklins reduziert und sein Anwendungsgebiet erweitert werden. Relativ neu ist eine retardierte Darreichungsform von Cytarabin (Depocyte®), bei der der Wirkstoff in liposomenähnlichen Partikeln eingeschlossen ist. Durch diese besondere galenische Form kann das Zytostatikum in wesentlich längeren Zeitabständen appliziert werden, was für den Patienten eine Erleichterung bedeutet. Darüber hinaus scheint es bei Anwendung dieser Arzneiform zu einer längeren Remissionsdauer als unter der konventionellen Therapie zu kommen.

Durch eine veränderte Galenik kann die Verträglichkeit eines Zytostatikums verbessert werden. Dies ist zum Beispiel der Fall bei dem Taxan Abraxane®,



Foto: Schwarz Pharma

GEFÜRCHTETE NEBENWIRKUNG Die Antiemetika Aprepitant und Palonosetron reduzieren das Chemotherapie-bedingte Erbrechen. Sie sind daher wichtige supportive Therapeutika.

bei welchem – im Gegensatz zum bisherigen Paclitaxel (Taxol®) – auf den Lösungsvermittler Cremophor EL verzichtet wurde und die Wasserlöslichkeit durch eine Bindung an Albumin-Nanopartikel erreicht wurde. Dies hat zwei Vorteile: Zum einen kann auf die Prämedikation verzichtet werden und zum anderen zeigt sich auch bei höheren Dosierungen eine Linearität zwischen Dosis und der AUC (Fläche unter der Kurve).



HANS-PETER LIPP: Häufig ermöglichen erst Supportiva eine optimale Zytostatikatherapie.

Bessere Supportiva gegen Emesis

Als wichtige Neuerungen bei supportiven Maßnahmen nannte Lipp die Antiemetika Aprepitant (Emend®) und Palonosetron (Aloxi®), letzteres soll in den kommenden Wochen auf den Markt kommen. Beide Wirkstoffe spielen bei der Therapie der verzögerten Emesis eine

Rolle. Diese beginnt am zweiten oder dritten Tag nach der Chemotherapie und dauert länger als eine Woche an. 5-HT₃-Antagonisten sind bei der verzögerten Emesis nicht oder nur mäßig wirksam, da serotoninhängige Prozesse hauptsächlich für die akute Emesis verantwortlich sind. Für die verzögerte Emesis sind unter anderem Neuropeptide verantwortlich, in dem sie die Freisetzung einiger am Brechvorgang beteiligter Neurotransmitter erhöhen. Durch eine Blockade der Neuropeptid-Rezeptoren, insbesondere durch die Blockade des Neurokinin-1-Rezeptors mit Aprepitant (Emend®), kann daher die verzögerte Emesis beeinflusst werden. Der neue 5-HT₃-Antagonist Palonosetron besitzt eine sehr lange Halbwertszeit und wird nur einmal appliziert. Er soll gegen akutes und verzögertes Erbrechen helfen. Dem widerspricht, dass Serotonin bei der Pathogenese der verzögerten Emesis nur unwesentlich beteiligt ist. Lipp bot dazu folgende Erklärung an: Je besser das erste Erbrechen therapiert wird, umso schwächer ist das verzögerte Erbrechen. Der Effekt von Palonosetron auf die verzögerte Phase könnte also ein „maskierter 5-HT₃-antagonistischer Effekt“ sein.

Neues Supportivum gegen Mucositis

Eine weitere Novität unter den Supportiva ist Palifermin, das zur Therapie der schweren Mukositis entwickelt wurde. Das Peptid Palifermin ist ein

gentechnisch hergestellter, humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor (rHuKGF), der bei der Regeneration der Mundschleimhaut eine wichtige Rolle spielt. In Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Placebothherapie durch die Gabe von Palifermin Häufigkeit und Dauer einer ausgeprägten Mukositis halbiert werden konnten. Allerdings ist dieser, von der FDA bereits zugelassene Wirkstoff (Hersteller Amgen; Handelsname Kepivance®), mit rund 6000 Euro für sechs Ampullen extrem teuer, zumal keine Kostenerstattung durch die Krankenkassen erfolgt. ←

pj

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Der Vortrag von Professor Dr. Fintelmann hat mich ergriffen, weil er neben den medizinischen auch die menschlichen Aspekte in den Vordergrund stellte und somit einen ganzheitlichen Ansatz verfolgt. Ich finde genau diese Kombination richtig: Man sollte das medizinisch machbare ausnutzen, aber dahinter nicht den Menschen vergessen – jede Diagnose ist ein individueller Befund!“

Nora Münchmeyer

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Mir haben die Berichte des Präsidenten der niederländischen Krankenhausapotheken und seines englischen Kollegen sehr gut gefallen – beide Länder sind offensichtlich in der pharmazeutischen Betreuung sehr weit fortgeschritten und könnten uns Hilfestellungen geben. Wir sollten die Barriere zwischen Klinik und öffentlicher Pharmazie zum Wohle der Patienten niederreißen. Erste Ansätze sehe ich bei uns im Bereich Pharmaceutical Care. Ich fand es schade, dass diese zukunftsweisende Veranstaltung doch etwas schwach besucht war, zumal die Referenten ja auch eine so weite Anreise hatten.“

Dr. Klaus Koch

Sicherheit für Patient und Personal gewährleisten

→ Aktuelle Aspekte in der Onkologie betreffen gesetzliche Vorgaben, die Zubereitung, Applikation und die Beratung. Praxisrelevante Neuerungen wurden von Jürgen Barth, Essen, zusammengefasst und anhand von Beispielen vertieft.

Die meisten Zytostatika werden karzinogen, mutagen und reproduktionstoxisch eingestuft, sind also cmr-Stoffe. Der Umgang mit ihnen setzt folglich hohe Sicherheitsvorkehrungen voraus, damit zubereitende und applizierende Personen nicht gefährdet werden. Gleichzeitig sind Zytostatika Arzneimittel, die eine hohe Qualität aufweisen müssen. Bei ihrer Zubereitung müssen also Produkt- und Personenschutz gewährleistet sein. Die jährliche oder halbjährliche technische Wartung der Werkbänke kann eine trügerische Sicherheit vermitteln, da Filterdurchbrüche, die in den Wartungsintervallen auftreten, nicht erkannt werden. Barth empfiehlt daher eine monatliche mikrobiologische Überprüfung, um eventuelle Filtermängel frühzeitig zu detektieren. Weitere potenzielle Risiken gehen von Außenkontaminationen der eingesetzten Arzneimittel aus, die auch durch eine Wischdesinfektion quantitativ schwer zu entfernen sind (vor allem unter der Bördelkappe).

Einstufung und Bewertung

Nicht alle zur Krebstherapie eingesetzten Stoffe sind cmr-Arzneimittel. So fallen zum Beispiel monoklonale Antikörper nicht unter die cmr-Stoffe. Andererseits gibt es nicht zytotoxische Wirkstoffe wie Ganciclovir, Metronidazol, Griseovulvin sowie alle Steroidhormone, die als cmr-Stoffe klassifiziert sind. Zur Einstufung und Gefahrenbeurteilung der verwendeten Zytostatika können folgende Quellen herangezogen werden:

- Fachinformationen
- Sicherheitsdatenblätter
- EG-Gefahrstoffliste
- „Giftliste“ (Roth/Daudeker)
- IARC-Monographien (IARC ist eine Suborganisation der WHO)

Sachkunde

Der für die Zubereitung von Zytostatika verantwortliche Apotheker trägt eine therapeutische Mitverantwortung und muss jede Anforderung auf ihre Plausibilität hin überprüfen. Durch diese



THERAPEUTISCHE MITVERANTWORTUNG

Jürgen Barth erläuterte die komplexen Wechselwirkungen, auf die ein Apotheker in der Onkologie achten muss.

Überprüfung sollen Medikationsirrtümer verhindert werden. Diese Überprüfung umfasst nicht nur die Menge des eingesetzten Zytostatikums, sondern Kompatibilitäten, Stabilitäten, Art und Abfolge der Applikation, Interaktionen und Supportivtherapien. Barth wies darauf hin, dass manche Nebenwirkungen nicht durch das Arzneimittel verursacht werden, sondern durch seine unsachgemäße Applikation (z. B. durch fehlende Prä- oder Postmedikation). Auch Zeitabstände von Kommedikation und Zytostatikum und die Dauer der Infusion (z. B. Taxol während drei Stunden) müssen eingehalten werden, um eine optimale Wirkung zu erzie-

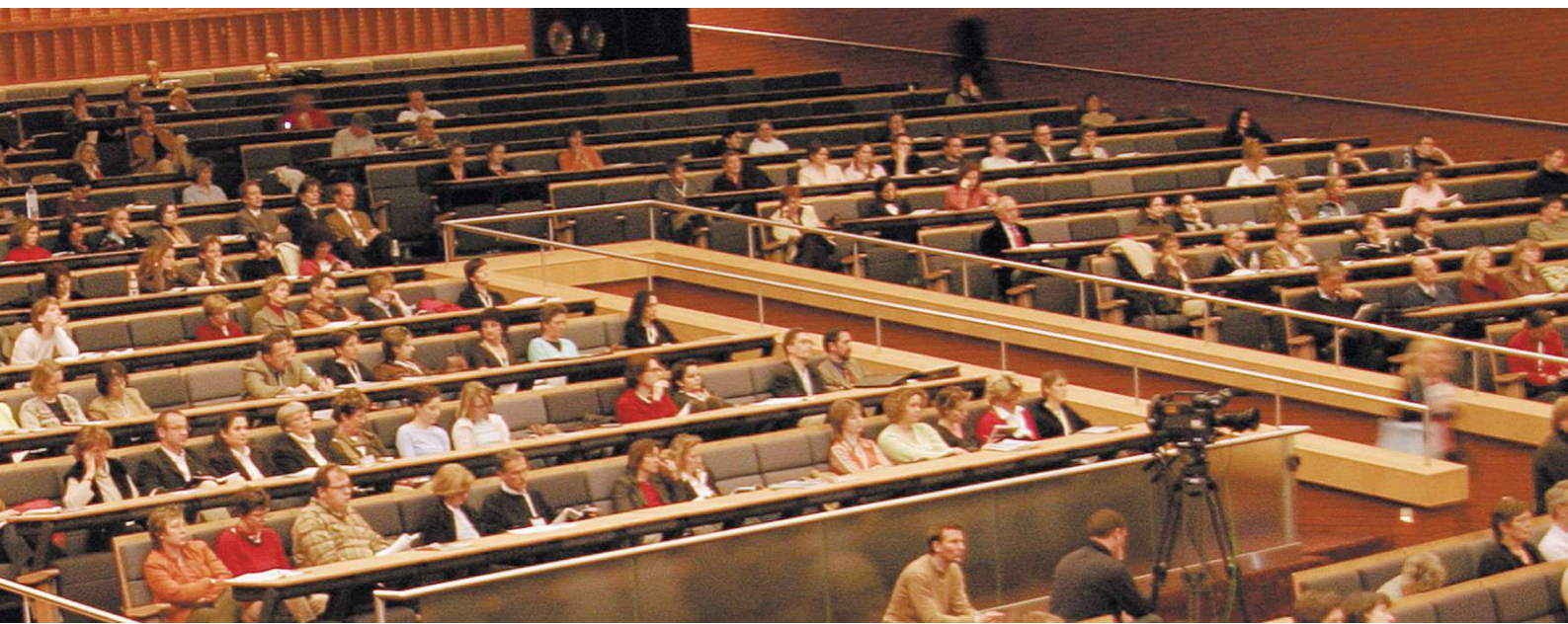




Foto: DAZ/diz

SICHERHEITSTUFE 1! Die meisten Zytostatika setzen hohe Sicherheitsvorkehrungen bei der Herstellung voraus.

len bzw. unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.

Orale Zytostatika

Während sich die Beratung bei i.v. zu applizierenden Zytostati-

ka überwiegend an Ärzte und Pfleger richtet, wird bei der Abgabe oraler Zytostatika der Patient beraten. Bei der Abgabe eines oralen Zytostatikums ist es unabdingbar, sich zu vergewissern, ob der Patient mit den Einnahmemodalitäten vertraut ist. Barth führte ein Beispiel auf, bei dem die falsche Einnahme aufgrund einer nicht erfolgten Beratung gravierende Folgen hatte: Lomustin (Cecenu®) wird bei der Behandlung bestimmter Hirntumoren einmal alle sechs Wochen in einer Dosis von 70 bis 100 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Einer 28-jährigen Frau wurde eine Einzeldosis von 200 mg Lomustin verordnet. Die Patientin nahm aber jeweils 200 mg Lomustin während sieben aufeinander folgenden Tagen ein (und nicht einmal alle sechs Wochen). Eine Woche nach der letzten Einnahme trat bei der Patientin eine Panzytopenie (Abfall von Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten) auf, was eine Einweisung in ein Knochenmarkstransplantationszentrum erforderte. Innerhalb der nächsten drei Wochen entwickelte sich ein Multiorganversagen mit Befall der Leber, des Gehirns und der Lunge; kurze Zeit später verstarb die Patientin. Ferner ist zu beachten, dass Zytostatika auch bei nicht malignen Erkrankungen eingesetzt werden, so zum Beispiel Methotrexat in der Rheumathe-

rapie. Hier ist darauf hinzuweisen, dass die Einnahme (5 bis 20 mg) nur einmal wöchentlich erfolgt.

Vitamine während der Therapie

Die Vitamine A, C und E sollen vor oxidativem Stress schützen und werden als Radikalfänger eingesetzt. Über den Nutzen dieser Maßnahme gibt es geteilte Meinungen. Während bestimmten Chemotherapien und der Bestrahlung sollten keine Radikalfänger substituiert werden, da z. B. Bleomycin oder Anthrazykline über therapeutisch induzierten oxidativen Stress wirken. Das heißt, ACE-Vitamine sollten bereits vor und während der Therapie abgesetzt werden. Es gibt aber auch Therapieregime, bei denen eine Substitution von Vitaminen dringend erforderlich ist. So müssen z. B. bei der Gabe von Pemetrexed (Alimta®) Vitamin B₁₂ und Folate unbedingt zugeführt werden. Ein weiteres Beispiel für den Nutzen einer Substitution ist die Gabe eines Vitamin-A-Derivates (ATRA = Tretionin) bei einer Promyelozytenleukämie. Die Gabe von ATRA zur konventionellen Chemotherapie erhöht die Heilungsraten von 50 auf 90%. ← pj

Sachkunde – ein nicht alltäglicher Fall

Ein Patient erhielt hoch dosiertes 5-Fuorouracil innerhalb von zwei Stunden statt der geforderten Dauerinfusion über 24 Stunden. Was tun? Sind eine Hämodialyse und die prophylaktische Gabe von G-CSF (Wachstumsfaktor Filgrastim) sinnvoll? Welche zusätzlichen Maßnahmen müssen getroffen werden?

5-Fluorouracil ist zwar hämodialysierbar, seine Plasmahalbwertszeit ist allerdings extrem kurz, so dass eine Hämodialyse keinen Erfolg haben wird. Vor einem prophylaktischen Einsatz von G-CSF ist dringend abzuraten, denn kommt es tatsächlich zu einer Zytopenie, werden die zur Proliferation getriggerten Zellen von den Spätwirkungen des 5-Fluorouracils getroffen. Der Wachstumsfaktor wird also nicht prophylaktisch, sondern erst bei Bedarf gegeben. Dasselbe gilt für eine Uridinsalbe, die erst beim Auftreten der Stomatitis/Mukositis und nicht vorher aufgetragen wird.



PHARMAZEUTISCHE BETREUUNG

Krebspatienten in der Apotheke

→ Wie kann ein Tumorpatient in der öffentlichen Apotheke betreut werden? Welches Handwerkszeug ist dazu nötig und wie baut man das Gespräch mit onkologischen Patienten auf? Mit diesen Fragen befasste sich Michael Höckel, Kassel, in einem Seminar zur pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten in der Apotheke.

Die Betreuung eines Tumorpatienten in der öffentlichen Apotheke setzt Wissen, Erfahrung und menschliches Geschick voraus. Maßgeblich ist oftmals die erste Kontaktaufnahme zu einem Tumorpatienten, da nicht jeder Krebskranke zu jedem Zeitpunkt mit jedermann über seine Erkrankung sprechen möchte.

Den Kenntnisstand des Patienten beachten

Für den Gesprächseinstieg bieten sich sachliche Fragen an. So kann zum Beispiel bei der Einlösung eines Rezeptes mit einem Antiemetikum oder einem Aromatasehemmer gefragt werden, ob der Patient sein Medikament kennt und über die Einnahme informiert ist. Häufig ergibt sich bereits aus solchen Einstiegsfragen ein Gespräch, in dem der Patient über seine Erkrankung spricht und Fragen stellt. Wichtig ist dabei, den Patienten nicht mit Informationen zu überschütten, ihm schriftliche Hinweise mitzugeben und ihm weitere Gespräche anzubieten. Im Dialog mit dem Patienten sollten immer Benefit und Sinn einer Behandlung hervorgehoben werden. So kann zum Beispiel bei der Abgabe eines Antiemetikums darauf hingewiesen werden, dass dank des Antiemetikums eine Chemotherapie keine oder nur geringe Übelkeit hervorruft und die zytostatische Therapie sehr wichtig ist, um Krebszellen abzutöten. Ausmaß und Level der Information werden sich dabei nach dem Kenntnisstand des Patienten richten. Es sollten immer eine positive

Botschaft und die Bereitschaft zur Beratung signalisiert werden.

Vielfältige Beratungsinhalte

Wichtige Themen für den Patienten sind der Umgang mit den Nebenwirkungen einer Chemo- und Strahlentherapie, Ablauf eines Behandlungszyklus, Fragen zur Ernährung und Sekundärprävention, alternative Heilmethoden (Komplementär-onkologie) und der Zugang zu weiteren Informationen. Für den Beratenden ist es sinnvoll, sich vorab über diese Gebiete zu informieren, zu dem einen oder anderen Gebiet Informationsblätter zu erarbeiten und Kontakte zu Selbsthilfegruppen, Onkologen und ambulanter Pflege



SCHWIERIGER EINSTIEG Wie man Tumorpatienten richtig anspricht, erläuterte Michael Höckel.

zu knüpfen. Es bietet sich an, Informationen über die häufigsten Nebenwirkungen zusammenzutragen, um den Patienten auch umfassend informieren zu können. Schwerpunkte sind hierbei

- Übelkeit und Erbrechen
- Durchfall
- Mukositis
- Fatigue
- Haarausfall
- Hautpflege
- Schädigung des Knochenmarks (neutropenisches Fieber).

Beispiel Mukositis

Eine Mukositis ist nicht nur äußert schmerzhaft, sondern auch



Foto: Kaspar Müller-Bringmann

FRAGEN ÜBER FRAGEN Krebspatienten benötigen eine intensive Zuwendung in der Apotheke.

Fragen über Fragen

„Haben Sie mich darüber informiert, welches Ziel Sie mit der zweiten Chemo verfolgen? Nein! Sie haben mich einfach hineingelassen, mir nicht gesagt, was auf mich zukommen kann. Stichwort Wechseljahre, sekundäre Amenorrhoe. Sie haben mich nicht vorbereitet auf Wirkungen und Nebenwirkungen der Chemotherapie, der Anti-Hormontherapie. Alles habe ich alleine herausfinden müssen. Ist das meine Aufgabe als Patientin?“

[S. Herbert: Überleben Glücksache – Was Sie als Krebspatientin in unserem Gesundheitswesen erwartet. Frankfurt 2005]

eine Eintrittspforte für Keime. Daher ist eine sorgfältige Mundhygiene unabdinglich. Der Patient sollte eine weiche Zahnbürste benutzen und die Zähne nach jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen putzen. Prophylaktisch kann mit Salbei-

oder Kamillentee gegurgelt werden, bei bereits verletzter Mundschleimhaut mit desinfizierenden Lösungen (z. B. Betaisodona®). Zur Schmerzstillung können flüssige Oberflächenanästhetika (z. B. Subcutin®) aufgetragen werden. Heiße und scharfe Speisen sind zu meiden; dasselbe gilt für Alkohol und Nicotin. All diese Informationen lassen sich einfach in einem Informationsblatt zusammenfassen, das dem Patienten mitgegeben wird.

Beispiel Haut- und Haarpflege

Das früher geforderte Waschverbot der bestrahlten Hautflächen gilt nicht mehr dogmatisch. Normalerweise ist eine Reinigung mit Wasser ohne Seife gestattet. Bevor der Patient über die Reinigung informiert wird, sollte sich der Apotheker

Informationen

www.inkanet.de
Das Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige

www.dgop.org/c/links.htm
Linksammlung Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie

<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>
Tumorzentrum München mit Zugriff auf Manuale

bei der strahlentherapeutischen Einrichtung erkundigen, welche Empfehlungen dort gegeben werden. Die Hautpflege kann mit Puder, Lotionen oder Creme erfolgen. Bei Hautveränderungen sind Hydrokolloidverbände nützlich. Markierungen auf der Haut dürfen nicht entfernt werden.

Erhält der Patient ein Zytostatikum, das mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Alopezie führt, sollten die Haare vor der Therapie kurz geschnitten werden. Für die Zeit, bis die Haare wieder nachwachsen, kann eine Perücke empfohlen werden. Auch hier sollte man sich vorher geeignete Adressen beschaffen und eventuell Auskünfte über die Kostenerstattung einholen. Auch können Patientinnen über die Bindetechnik von Tüchern informiert oder es kann gegebenenfalls eine kosmetische Beratung angeboten werden. Auch diese Tipps lassen sich in einem Informationsblatt zusammenfassen. ←

pj

Schwerpunkte der Betreuung von Krebspatienten

- Förderung „aktiver“ Gegenwehr, Abbau von Ängsten, Erhaltung von Hoffnung
- Information zu regionalen Selbsthilfegruppen
- Management therapiebedingter Nebenwirkungen in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt
- Vorbeugen, Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme
- Therapieplan und Dokumentation
- Ernährungsberatung



SCHMERZTHERAPIE BEI KREBS

Zurück ins Leben!

→ Bis zu 50% aller Patienten leiden bereits im Anfangsstadium ihrer Tumorerkrankung unter Schmerzen. Ihr Anteil steigt im fortgeschrittenen Stadium auf 70 bis 80%. Das Ziel einer adäquaten Schmerztherapie sollte ein „return to life“ sein, nicht nur ein „return to work“. Es könne nicht sein, dass Patienten mit Tumorschmerzen durch die Schmerztherapie in Siechtum verfallen, so Priv.-Doz. Dr. Michael Strumpf, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Rotes Kreuz-Krankenhaus Bremen.

Strumpf räumte auch mit dem Mythos auf, dass einfach ein Pflaster aufgeklebt werde und alles wird gut. „Es gibt kein ABC-Pflaster gegen Schmerzen.“

Tumorschmerz heißt nicht automatisch Opioide

Obwohl wirksame Methoden der Schmerzbehandlung bekannt und zumindest in den Industrieländern verfügbar sind, werden viele Patienten mit Tumorschmerzen aus Unkenntnis, Furcht vor Suchtentstehung und restriktiver Gesetzgebung nicht ausreichend analgetisch therapiert. Die wichtigste Grundlage einer adäquaten, symptomatischen Schmerztherapie ist das

1986 von der WHO herausgegebene Stufenschema. Strumpf betonte, dass dieses Schema kein starrer Plan ist, der von unten nach oben durchlaufen werden muss. Er sollte individuell an jeden Patienten mit seinen ganz individuellen Schmerzen und Begleitsymptomen angepasst werden. Dann sei er „Brot und Butter einer erfolgreichen Schmerztherapie“. In der Stufe I werden bei leichteren Schmerzen Nicht-Opioide eingesetzt. Reicht die analgetische Wirkung nicht aus, wird das Nicht-Opioide mit einem schwachen Opioid kombiniert (Stufe II). Bei weiterhin unzureichender Analgesie wird das Nicht-Opioide mit einem



MEHR LEBENSQUALITÄT Das ist laut Strumpf ein wichtiges Ziel der Tumorschmerztherapie.

stark wirksamen Opioid kombiniert.

Start low – go slow

In der dritten Stufe ist die Therapiebasis die regelmäßige Einnahme von retardierten stark wirkenden Opioiden entsprechend ihrer Wirkdauer. Heute, so Strumpf, steht ein ganzer Blumenstrauß an starken Opioiden zur Verfügung, aus dem der Schmerztherapeut auswählen kann. Ein eventuell vorhandener Durchbruchschmerz sollte auf allen Stufen mit schnell anflutenden Opioiden, wie unretardiertem Morphin, behandelt werden. Nach dem derzeitigen Wissensstand sind alle anderen stark wirkenden Opioide gleichwertig bezüglich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen. Strumpf sprach auch die Gefahr eines „Opioid-hopping“ an, allerdings sei ein Wechsel eben manchmal auch notwendig. Auf alle Fälle sollten vor einem Wechsel die aufgetretenen Nebenwirkungen behandelt werden. Und es ist eine individuelle Titration der Dosierung erforderlich: die Initialdosis des neuen Medikaments sollte 30 bis 50% niedriger liegen. Es ist ein ebenso gutes Monitoring erforderlich, wie bei der Ersteinstellung.

Gegen die Obstipation angehen

Allerdings ist Tumorschmerz nicht gleich zu setzen mit einer



Foto: amgen

LEBEN MIT KREBS, OHNE SCHMERZ Große Unkenntnis und Vorurteile gegenüber dem Einsatz von Opioiden stehen einer adäquaten Schmerztherapie oft entgegen. Durch interdisziplinäres Handeln und eine dem Stufenplan entsprechende Schmerztherapie kann bei Patienten mit schweren Tumorschmerzen eine gute Schmerzlinderung erreicht werden.



START LOW – GO SLOW Diese Faustregel gilt für die gesamte Schmerztherapie – insbesondere für Opiode.

alleinigen Opiod-Gabe, das kann kein Gesamtkonzept sein. Die Gabe von Ko-Analgetika, das heißt Mitteln, die Schmerzmittel in ihrer Wirkung unterstützen, kann bei einem Tumorschmerz auf allen Therapiestufen nützlich und sinnvoll sein. Patienten mit Tumorschmerzen leiden häufig nicht nur unter Schmerzen. Oft sind andere, krankheits- oder therapiebegleitende Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Dyspnoe, Unruhe oder Angst genauso bedeutsam. Die Kontrolle dieser Symptome ist gerade bei palliativen Tumorpazienten von besonderer Bedeutung. Die zusätzliche Gabe von Abführmitteln ist bei Einnahme von opiumähnlichen Medikamenten fast immer erforderlich.

Wichtig ist es, rechtzeitig und regelmäßig z. B. mit der Gabe von Macrogol oder Lactulose gegen die quälende Opiod-induzierte Verstopfung anzugehen. Eine wichtige Ko-Medikation im

„Die Opioid-Therapie nützt, wenn sie wirkt, sie schadet nicht, wenn sie wirkt, aber sie schadet, wenn sie nicht wirkt.“

Priv.-Doz. Dr. Michael Strumpf

weitesten Sinne sind auch Gespräche, denn häufig treten Unruhe und Angst auf, die dem Patienten genommen werden sollten. Empfohlen werden auch

Psychopharmaka, insbesondere Neuroleptika und Antidepressiva, die den psychischen Zustand des Patienten stabilisieren helfen. Bisphosphonate können infiltratives Wachstum von Knochenmetastasen hemmen und dadurch den starken Knochen-schmerz, der in Ruhe und in Bewegung auftritt, lindern. Allerdings sind diese Schmerzen auch ein physiologischer Antagonist der Atemdepression. Gefährlich kann es werden, wenn der Wegfall des Schmerzreizes zu einer Atemdepression führt: Die Patienten, so Strumpf, vergessen einfach zu atmen.

Therapie von Tumorschmerzen optimieren

Leider, so beklagte Strumpf, bestehen noch eine zu große Unkenntnis und Vorurteile gegenüber dem Einsatz von Opioiden. Im Medizinstudium und in der Arztausbildung nimmt die Schmerzbehandlung bislang nur eine untergeordnete Rolle ein. Strumpf forderte dazu auf, Versorgungsstrukturen zu verbessern, die Leitlinien zu akzeptieren und pharmakotherapeutische Behandlungsregeln einzuhalten. Er hält es für erforderlich, die Weiterbildung zu verstärken und Vorurteile auf allen Seiten abzubauen – ein Ziel sollte es sein, die Angst vor Opioiden zu nehmen. Denn Schmerztherapie bedeutet nicht nur Analgesie, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität. ← ck



SCHMERZTHERAPIE

Den Kopf befreien

→ **Kopfschmerzen treten nicht nur extrem häufig auf – 11 bis 14% der Frauen, 8% der Männer und etwa 4% der Kinder leiden an Kopfschmerzen – sie schränken die Betroffenen auch sehr stark in ihrem Alltag ein. Prof. Dr. H. C. Diener von der Universitätsklinik für Neurologie, Essen, zeigte neue Ein-sichten und neue Strategien für Behandlung und Beratung von Kopfschmerz und Migräne auf.**

Als Basistherapie erfolgt bei leichten bis mittleren Attacken die Gabe eines Analgetikums. Dabei sollte auf eine ausreichende Dosierung (z. B. mindestens 1000 mg Acetylsalicylsäure oder 400 mg Ibuprofen) und eine resorptionsfreundliche Darreichungsform wie Brausetabletten oder ein Granulat geachtet werden. Die Gabe eines Antiemetikums erfolgt symptomatisch, insbesondere jedoch, um die Magen- und Darmtätigkeit anzu-regen, die zu Beginn und während eines Migräneanfalls stark reduziert ist, für eine optimale Resorption von Analgetika jedoch unabdingbar ist. Dies erklärt, warum eine ganze Reihe von Arzneimitteln, die als Tabletten gegen die Schmerzen einge-nommen werden, wenig wirksam sind: die Wirkstoffe werden nur sehr verzögert von Magen oder Darm in den Kreis-lauf aufgenommen. Als Antiemetika kommen hier die verschreibungspflichtigen Substanzen Metoclopramid oder Domperidon zum Einsatz.

Zwischen den Triptanen gezielt wählen

Hochwirksame Migränemittel sind die Serotonin-Agonisten. Hauptvorteil dieser

5HT_{1B/D}-Agonisten gegenüber den älteren Ergotaminpräparaten ist die ausgeprägte antiemetische Wirkung. Triptane wirken im Gegensatz zu Ergotamintartrat zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke. Dadurch müssen sie nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Attacke genommen werden. Sie wirken anders als Mutterkornalkaloide auch auf die typischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen.



Grafik: Grüenthal, Stolberg

MIGRÄNEATTACKEN Als Arzneistoffe der ersten Wahl gelten die Triptane, die zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke wirken. Wenn mehr als drei Migräne-attacken im Monat auftreten, sollte im Rahmen einer Migräneprophylaxe versucht werden, die Häufigkeit und Intensität der Attacken um 50% zu reduzieren.

Die sieben in Deutschland zur Verfügung stehenden Triptane haben alle ihre Vor- und Nachteile, so dass ganz individuell der passende Wirkstoff ausgewählt werden sollte. Subkutan gegebenes Sumatriptan hat mit zehn Minuten die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt. Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45 bis 60 Minuten. Rizatriptan und Eletriptan sind bei oraler Anwendung am raschesten wirksam. Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu vier Stunden bis zum Wirkungseintritt. Für Sumatriptan liegen viele Applikationsmöglichkeiten vor, es hat allerdings auch viele Nebenwirkungen. Es steht in oraler Form, als Zäpfchen, als Nasenspray und für die subkutane Gabe zur Verfügung. Naratriptan wiederum zeichnet sich durch weniger Nebenwirkungen aus, hat allerdings einen langsamen Wirkungseintritt. Die anderen Triptane stehen nur in oraler Form oder als Nasenspray (Zolmitriptan) zur Verfügung.

Rizatriptan und Zolmitriptan sind auch als Schmelztablette verfügbar. Schmelztabletten bieten keinen rascheren Wirkungseintritt, sind aber bequemer in der Einnahme. Mit einem Triptan sollten mindestens drei Attacken behandelt werden. Erst wenn sich dann keine Wirkung zeigt, sollte zu einem anderen Triptan gegriffen werden. Es lohne sich auf alle Fälle, so Diener, einen Wechsel auszuprobieren.

Medikamentöse Migräneprophylaxe

Wenn mehr als drei Migräneattacken im Monat auftreten, sollte im Rahmen einer Migräneprophylaxe versucht werden, die Häufigkeit und Intensität der Attacken um 50% zu reduzieren. Mittel der ersten



AUSREICHEND DOSIEREN ist Diener zufolge das A und O bei der Gabe eines Analgetikums als Migräne-Basistherapie.

Wahl im Rahmen der medikamentösen Prophylaxe sind die Betablocker. Sicher wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind der nicht-selektive Beta-blocker Propranolol und der Beta-1-selektive Betablocker Metoprolol. Bisoprolol ist wahrscheinlich ebenfalls wirksam, wurde aber nur in wenigen Studien untersucht. Ebenfalls sicher wirksam ist der Calciumantagonist Flunarizin. Für das Antikonvulsivum Valproinsäure, das sich in der Migräneprophylaxe bewährt hat, liegt in Deutschland keine Zulassung für diese Indikation vor, so dass es off label eingesetzt wird. Daneben haben sich im Rahmen einer nicht-medikamentösen Prophylaxe vor allem verhaltenstherapeutische Maßnahmen bewährt, wie das Einhalten eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie das Vermeiden von Alkohol und Nicotin. Insbesondere regelmäßige körperliche Betätigung bei Ausdauersportarten wie Jogging, Radfahren oder Schwimmen können einen

ähnlichen prophylaktischen Effekt wie Metoprolol zeigen, so Diener. Ebenfalls zur Prophylaxe empfahl Diener einen Pestwurz-Spezialextrakt, der seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in Studien nachgewiesen hat.

Auch Triptane induzieren Kopfschmerzen

Eine häufige und regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere Kopfschmerzmitteln, kann zu einem Dauerkopfschmerz führen. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass unter den Patienten mit Migräne oder

Spannungskopfschmerzen bis zu 5% einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz entwickeln. Frauen sind davon deutlich häufiger betroffen als Männer. Ein Problem aller Migränemittel ist,

dass bei lange dauernden Migräneattacken gegen Ende der pharmakologischen Wirkung die Migränekopfschmerzen wieder auftreten können, dieses Phänomen wird als headache recurrence bezeichnet. Dieses Problem ist bei den Triptanen ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure.

So kommt es bei etwa 40% der Patienten nach subkutaner Gabe von Sumatriptan zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist. Alle Triptane können bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu medikamenten-

induzierten Kopfschmerzen führen. Triptane sollten daher an nicht mehr als acht Tagen im Monat eingesetzt werden. Ein Dauerkopfschmerz kann sich bei der regelmäßigen Einnahme von Antihistaminika, Antirheumatika, Barbituraten und Benzodiazepinen entwickeln. Als Therapie bleibt nur der kalte Entzug von allen Substanzen, die eingenommen werden. Allerdings ist hier die Rückfallquote sehr hoch, die Compliance der Patienten ist oft sehr gering. Nach dem Medikamentenentzug auftretende Migräneattacken oder Spannungskopfschmerzen werden wieder mit den üblichen medikamentösen Maßnahmen behandelt. ← ck

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Insgesamt habe ich einen sehr guten Eindruck. Ganz besonders gefallen hat mir die Migräne-Veranstaltung mit Professor Diener. Ich konnte mein Wissen auffrischen und weiß jetzt wieder über die Intervalle Bescheid, wie oft man die verschiedenen Triptane einnehmen muss. Ich bekomme hier viele Anregungen für den Alltag und freue mich schon auf die Schlaf-Seminare. Zwischen-durch werde ich auch die Ausstellung besuchen und mich über Neuheiten informieren.“

Birte Berath



Gezielte „Ansprache“ erforderlich

→ Schmerzen im Bewegungsapparat gehören zu den häufigsten Schmerzformen. Von Rückenschmerzen sind 80% der Bevölkerung betroffen, sie sind mit Abstand die verbreitetste und teuerste Volkskrankheit. Immer öfter sind auch jüngere Menschen hiervon betroffen. Arthrotische Veränderungen kennzeichnen demgegenüber die Krankheitsbilder bei älteren und übergewichtigen Patienten. Prof. Dr. Karen Nieber, Universität Leipzig, skizzierte die therapeutischen Ansätze für den komplexen Symptomkreis.

Bei Schmerzen im Bewegungsapparat lassen sich die Beschwerden oft nicht eindeutig als osteogen, arthrogen oder myogen verursacht identifizieren. So hängt der Behandlungserfolg vielfach davon ab, inwieweit es gelingt, die therapeutischen Maßnahmen optimal auf den individuellen Patienten auszurichten. Der Therapieplan orientiert sich an der Art und am Schweregrad der Erkrankung und ist nicht allein auf medikamentöse Maßnahmen beschränkt. Weitere Ansätze sind der Erhalt der Bewegungsfähigkeit durch regelmäßige Gymnastik, die Lösung muskulärer Verspannungen, die Förderung der regionalen Durchblutung und die Beseitigung von Fehlstellungen, einseitiger Belastung sowie Stoffwechselstörungen und Übergewicht.

Je nach Schwerpunkt und Schweregrad der Symptomatik kommen zur Schmerzbehandlung bei Rückenschmerzen, aktivierter Arthrose und rheumatoider Arthritis

- nicht-opioide Analgetika (Paracetamol),
- nicht-selektive COX-Hemmer (NSAR) oder
- Opioide (Tramadol, Tilidin, Morphin),
- Psychopharmaka zum Einsatz.

Nicht-opioide Analgetika

Paracetamol eignet sich lediglich für leichtere bis mittelschwere Fälle. Bei Arthrose-

schmerzen ist die Wirkung nicht ausreichend. Nefopam und Flupirtin wirken zentralnervös, aber nicht über die Opioid-Rezeptoren. Sie haben in therapeutischen Dosierungen keine oder nur eine geringe antipyretische und antiphlogistische Wirkung.

Nicht-selektive COX-Hemmer

Die Substanzklasse der nicht-selektiven COX-Hemmer (NSAR) umfasst die

- Carbonsäurederivate mit den Essigsäuren (Diclofenac, Indometacin), den Propionsäuren (Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen), den Salicylsäuren/ester (ASS) und den Fenaminsäuren (Etofenamat) sowie die
- Enolsäuren mit den Pyrazolen und den Oxicame (Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam).

Ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Hemmung der Prostaglandinsynthese, was zwar einerseits zu den erwünschten Effekten Schmerzlinderung und Entzündungshemmung führt, andererseits jedoch auch zu den bekannten gastrointestinalen Schädigungen. Sie sollten daher grundsätzlich zusammen mit

Magenprotektiva verabreicht werden. Bei der Anwendung der selektiven COX-2-Hemmer (Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib und Valdecoxib) sind die neuen Anwendungsbeschränkungen zu beachten.

Opioide

Der Stellenwert der Opioide (Tramadol, Tilidin, Fentanyl) hat in den letzten Jahren sowohl in der Behandlung starker akuter als auch chronischer Schmerzen erheblich zugenommen. Ihr gezielter und kontrollierter Einsatz führt nicht zu Abhängigkeit, und die potenziellen Nebenwirkungen Übelkeit und Obstipation sind beherrschbar.

Was hilft gegen welche Art von Schmerz?

- Bei entzündungskorreliertem Nozizeptor-Schmerz eignen sich besonders Ibuprofen, Diclofenac, ASS oder auch Kombinationspräparate, z. B. ASS, Paracetamol, Coffein. Letztere standen wegen des vermehrten nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs und des Verdachts auf Lebertoxizität lange „in Verruf“, haben sich aber aus Niebers Sicht rehabilitiert, da das Ri-

siko in klinischen Studien nicht bestätigt werden konnte.

- Das am häufigsten eingesetzte Diclofenac hemmt beide Cyclooxygenasen mit Schwerpunkt auf COX-2 und ist daher relativ gut verträglich. Dennoch rät Nieber von einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab.
- Tonusassoziierte Schmerzen sollten schwerpunktmäßig mit Flupirtin, Muskelrelaxantien oder Lokalanästhetika einzeln oder in Kombination mit NSAR behandelt werden. Ist der Nozizeptorschmerz osteogen, so empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von Calcitonin oder Bisphosphonaten.
- Bei neurogenen Schmerzen wird die Therapie durch trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin) oder Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin) komplettiert.



INDIVIDUELLE MASSNAHMEN forderte Karen Nieber für die Therapie von Schmerzen im Bewegungsapparat.

Was gibt es Neues?

Neben diesen etablierten Arzneistoffgruppen gibt es eine Reihe neuer Therapieoptionen, so zum Beispiel das NSAR Oxaprozin, das in Deutschland seit 2001 auf dem Markt ist. Seine antiphlogistische Wirkung beruht im wesentlichen auf der Blockade der Prostaglandinsynthese und auf der Hemmung der Anandamid-

Hydrolase. Als relativ junge „Vertreter“ in der Therapie der rheumatoiden Arthritis führte Nieber darüber hinaus die Immunmodulatoren Infliximab, Adalimumab, Etanercept und Anakinra an. Neue Hoffnung für die Behandlung der entzündungsbedingten Hyperalgesie weckt auch die kürzliche Entdeckung des EP2-Rezeptors, eines neuen Subtyps des Prostaglandin-E2-Rezeptors, im Rückenmark von Mäusen. Ihm wird eine wichtige Rolle bei der Weiterleitung von Schmerzreizen zugeschrieben. ← hb



Foto: Initiative Zweite Lebenshälfte für mehr Lebensqualität

ERHALT DER BEWEGUNGSFÄHIGKEIT Neben den „klassischen“ Schmerzmitteln mit entzündungshemmender Wirkkomponente wie Ibuprofen und Diclofenac und den „modernen“ Immunmodulatoren wie Infliximab und Etanercept werden auch nicht-medikamentöse Maßnahmen empfohlen: Regelmäßige Gymnastik kann muskuläre Verspannungen lösen und die regionale Durchblutung fördern.

KEINE CHANCE FÜR STANDARDANALGETIKA

Neuropathien: ein Sonderfall von Schmerz

→ Bei neuropathischen Schmerzen versagen übliche Analgetika. Dennoch besteht kein Grund zu therapeutischem Nihilismus. Das machte Prof. Dr. Claudia Sommer aus Würzburg deutlich. Entscheidend für den Therapieerfolg ist es, bei dieser sehr heterogenen Gruppe von Erkrankungen individuell nach den zugrunde liegenden Pathomechanismen zu therapieren.

„Der neuropathische Schmerz ist ein Sonderfall von Schmerz“, so Sommer. Mit Standardanalgetika wie etwa Acetylsalicylsäure lässt er sich kaum wirksam bekämpfen. Er kann daher getrost als therapeutische Herausforderung betrachtet werden. Zu allererst geht es darum, die verschiedenen Pathomechanismen zu ergründen, die dem neuropathischen Schmerz zugrunde liegen. Er entsteht aufgrund von Läsionen oder Dysfunktionen im Nervensystem der Haut, der inneren Organe, aber auch der Muskulatur, der Spinalganglien oder des zentralen Nervensystems (ZNS). Typische neuropathische Schmerzen sind Polyneuropathien, beispielsweise in Folge von Diabetes oder Vasculitiden, aber auch Mononeuropathien wie etwa das Karpaltunnelsyndrom, Radikulopathien und Phantomschmerzen. Als besonders schmerzhaft bekannt sind die Neuralgien, allen voran die Trigeminusneuralgie. Dass es angesichts der vielfältigen Ätiologien kein Therapie-regime gibt, das bei jedem neuropathischen Schmerz hilft, liegt auf der Hand. Entscheidend für die Strategie ist, auf welcher Ebene des ZNS die Läsion sitzt und wie dort eingegriffen werden kann.

Postzosterische Neuralgie: TRPV1-Rezeptorantagonist

Die postzosterische Neuralgie ist ein typisches Beispiel für die Schädigung intraepidermaler Nervenfasern, die zu einer Berührungüberempfindlichkeit

führt. Auf diesen Nervenfasern sitzen verschiedene Rezeptoren, wie Glutamatrezeptoren oder auch der TRPV1-Rezeptor (Capsaicinrezeptor). Diese Rezeptoren, so Sommer, werden bei Entzündungen hochreguliert – und damit auch das Schmerzempfinden. Drastische Maßnahme ist die chirurgische Entfernung dieses Hautareals, die nur

in Einzelfällen angedacht wird. Untersuchungen entfernter Haut haben allerdings bestätigt, dass dort TRPV1-Rezeptoren vermehrt vorkommen. Diese Rezeptoren werden als Angriffspunkte genutzt, beispielsweise beim Einsatz von Capsaicinsalbe in niedriger Dosierung. Die Ergebnisse bezeichnete Sommer allerdings als „durchwachsen“. Bessere Ergebnisse wurden in einer Pilotstudie mit einem Pflaster mit synthetischem Capsaicin erzielt. In einer Pilotstudie konnte nach Applikation für nur 30 Minuten eine Analgesie über mehrere Wochen erreicht werden. Die naheliegendste Idee, nämlich der Einsatz von Lokalanästhetika, ist allenfalls ergänzend hilfreich, als Monotherapie allerdings nicht ausreichend. Studien zeigten eine mittlere Reduktion auf der VAS (visuellen analogen Schmerzskala) um gerade einmal 1,02

bis 1,2. „So viel ist das nicht“, so Sommer. Untersucht wird auch eine Creme, die lokal-anästhetisch wirksames Amitriptylin und dem NMDA-Antagonisten Ketamin enthält. Bei diabetischer Neuropathie konnte im Vergleich zu Placebo eine hohe Responderrate erzielt werden.

Mit Natriumkanalblockern gegen Trigemini-neuralgie

Bei Patienten mit einer Poly- oder Mononeuropathie stehen pathogenetisch unter anderem die Läsion von C-Fasern sowie entzündliche Prozesse im Vordergrund und bieten sich als potenzielle Angriffspunkte an. Verursacht wird die Spontanaktivität von C-Fasern, die zu brennenden Schmerzen führt, durch veränderte Natriumkanäle. Auch bei der Trigemini-neuralgie finden sich solche Natriumkanal-assoziierten Mechanismen, erläuterte Sommer. Entsprechend lassen sich hier Therapieerfolge mit Natriumkanalblockern wie Carbamazepin erreichen. Die initialen Respon-

derraten sind mit 70 bis 89% hoch. Langfristig muss jedoch mit sekundären Versauern gerechnet werden. Nebenwirkungen sind Müdigkeit und Ataxie, aber auch kognitive Störungen. Als Alternative kommt beispielsweise Baclofen in Betracht. Gabapentin und Pregabalin (siehe unten) sind bei Trigemini-neuralgie nicht die Mittel der Wahl, sondern werden allenfalls als Add-on-Therapie gegeben. Lamotrigin ist nur indiziert als zusätzliche Gabe bei einer Trigemini-neuralgie im Rahmen einer multiplen Sklerose.

Antizytokinstrategien noch in den Kinderschuhen

Bei einer Polyneuropathie ist Carbamazepin dagegen kaum erfolgreich, obwohl auch hier eine Pathologie der Natriumkanäle vermutet wird. Ursache könnten laut Sommer die zahlreichen Natriumkanal-subtypen sein, für die noch nach spezifischen Antagonisten geforscht wird. Ein weiterer Ansatzpunkt bei Polyneuropathien sind die entzündlichen Reaktionen. Denn hier werden „jede Menge entzündlicher Mediatoren freigesetzt, die auf geschädigte Nervenfasern treffen“, so Sommer. NSAR und Corticosteroide helfen allerdings nur in den seltensten Fällen wie etwa einer Nervenwurzelläsion bei einem Bandscheibenvorfall oder bei Neuritiden mit massiven Inflammationen. Notwendig scheinen spezifischere Eingriffe in die Entzündungskaskade, meinte Som-



THERAPEUTISCHER NIHILISMUS Dazu besteht bei Neuropathien kein Grund, machte Claudia Sommer deutlich.

mer. In Frage kommt dabei die Regulation von Zytokinen, allen voran den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin 1 und dem Tumornekrosefaktor, die bei Polyneuropathien in hohen Konzentrationen zu finden sind. Allerdings gibt es mit Zytokininhibitoren nur wenig kontrollierte Studien. Der günstige Effekt von Etanercept bei chronischer Lumboischialgie beschränkt sich auf Fallberichte. Eine in der Entwicklung befindliche Substanz, die die TNF-Freisetzung von Zellen hemmt, zeigte in Phase-II-Studien negative Ergebnisse bei Polyneuropathie. Weitere Studien bei Lumboischialgie folgen.

Exzitatorische Neurotransmitter einbremsen

Eine veränderte Genexpression kann in den Spinalganglien zu einer Hochregulierung der spannungsabhängigen Calciumkanäle führen. Die Alpha₂-Untereinheit ist extrazellulär lokalisiert und moduliert die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter. Mit Gabapentin, das nachweislich die Glutamatfreisetzung reduziert, ist eine effektive Schmerzlinderung bei postherpetischer Neuralgie und diabetischer Neuropathie möglich. Günstiger im Regime



Foto: Prof. Cremer

EINE POSTZOSTERISCHE NEURALGIE, die nach dem Abheilen einer Gürtelrose verbleibt, ist ein typisches Beispiel für die Schädigung intraepidermaler Nervenfasern, die zu einer Berührungsüberempfindlichkeit führt.

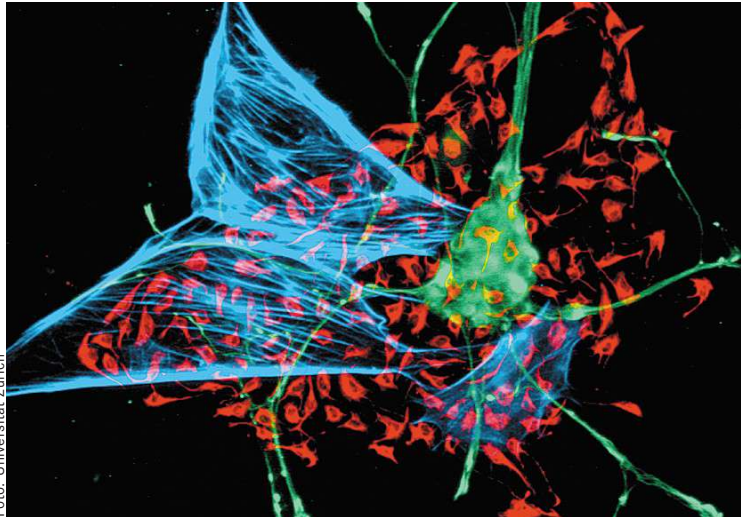


Foto: Universität Zürich

GESTÖRTE SCHMERZLEITUNG Durch eine Schädigung intraepidermaler Nervenfasern werden verschiedene Rezeptoren hochreguliert, die auch für das Schmerzempfinden von Bedeutung sind. Typische neuropathische Schmerzen sind Polyneuropathien in Folge von Diabetes, das Karpaltunnelsyndrom und Phantomschmerzen.

ist die Nachfolgesubstanz Pregabalin, das nicht so langsam aufdosiert werden muss.

ner Schmerzen und nicht wegen einer vermuteten Depression erhält. Neue kombinierte Noradre-

Tricyclica: wirksam, aber schlecht verträglich

Will man bei den Schaltkreisen im Rückenmark ansetzen, bieten sich grundsätzlich NMDA-Rezeptoren als Angriffspunkte an. Allerdings ist Ketamin wegen psychotroper Nebenwirkungen nicht brauchbar. Amantadin ist zwar besser verträglich, aber nicht wirksam. Gearbeitet wird daher an der Entwicklung neuartiger NMDA-Rezeptorantagonisten. Ein weiterer Ansatz ist die Verstärkung der absteigenden schmerzhemmenden Nervenbahnen durch Tricyclica wie Amitriptylin oder Imipramin. Sie sind deutlich besser wirksam als SSRIs, so Sommer, werden aber oft schlecht toleriert. Eine Reduktion der Dosis würde auch die Verträglichkeit verbessern. Allerdings sind zwar grundsätzlich schon mit niedrigen Dosen Effekte möglich, die Studien jedoch, so Sommer, wurden mit höheren Dosen durchgeführt. Die analgetische Wirkung kann schnell, aber eben auch erst nach drei Wochen auftreten. Darüber muss der Patient informiert werden. Aber auch darüber, dass er das Antidepressivum aufgrund sei-

nal- und 5-HT-Rezeptorantagonisten wie Venlafaxin und Duloxetin werden derzeit untersucht – mit bislang günstigen Ergebnissen.

Opiatwirkung testen

Zum Schluss sprach Sommer noch ein klares Wort zu den Opiaten. Sie seien beim neuropathischen Schmerz nicht von vornherein unwirksam. Insbesondere als Add-on-Therapie kann der Patient profitieren. Es gibt aber auch opiatunempfindliche Patienten. Daher sollte vor der Gabe eines lang wirksamen Opioids mit einem kurz wirksamen Präparat geprüft werden, ob der Patient anspricht. Eher enttäuschend bei neuropathischem Schmerz sind die Cannabinoide. Viel versprechend könnte laut Sommer dagegen die Kombination von Wirkstoffen sein. Doch hier sind die Kenntnisse noch spärlich. ← bf

SCHLAFFORSCHUNG

Die Entmystifizierung des Schlafs

→ Dank der Schlafforschung weiß man heute gut über Struktur und Steuerung des Schlafs Bescheid, berichtete Prof. Dr. Hans-Georg Schaible, Direktor des Physiologischen Instituts der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Über die Aufgaben einzelner Schlafphasen, wie Tiefschlaf und REM-Schlaf, spekuliert man aber noch immer. Schlafstörungen werden bislang überwiegend phänomenologisch eingeteilt; hier müssen weitere neurophysiologische Erkenntnisse gesammelt werden.

Der Nachtschlaf eines gesunden Erwachsenen hat eine typische Struktur: Er besteht aus vier bis fünf Schlafzyklen, die jeweils etwa 1,5 Stunden dauern. In jedem Zyklus wechseln sich REM-Schlaf (REM = Rapid eye movements) und Non-REM-Schlaf ab. Beim Non-REM-Schlaf unterscheidet man vier Schlafstadien unterschiedlicher Tiefe vom Einschlaf über das Leichtschlaf- und das mittlere Schlafstadium bis zum Tiefschlafstadium (Tab. 1). Mit zunehmender Schlaftiefe

nehmen Herz- und Atemfrequenz ab. Im ersten Zyklus erreicht der Non-REM-Schlaf die größte Tiefe, im Verlauf der Nacht wird er dann immer leichter.

Das EEG macht's möglich

Das wichtigste Instrument der Schlafforschung ist das EEG (Elektroenzephalogramm). Es erlaubt objektive Aussagen zur Schlaftiefe, ohne den Schläfer zu wecken. Das EEG zeigt Wellen unterschiedlicher



EINE FRAGE DER GRÖSSE Säuger schlafen umso länger, je kleiner sie sind, erklärte Georg Schaible.

Geschwindigkeit, die bestimmten Frequenzbändern zugeordnet und entsprechend als Alpha-, Beta-, Gamma-, Theta- oder Delta-Wellen bezeichnet werden. Im Wachzustand bei geschlossenen Augen misst man Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8 bis 13 Hz. Öffnet man die Augen, treten die schnelleren Beta-Wellen (14 bis 30 Hz) mit kleinerer

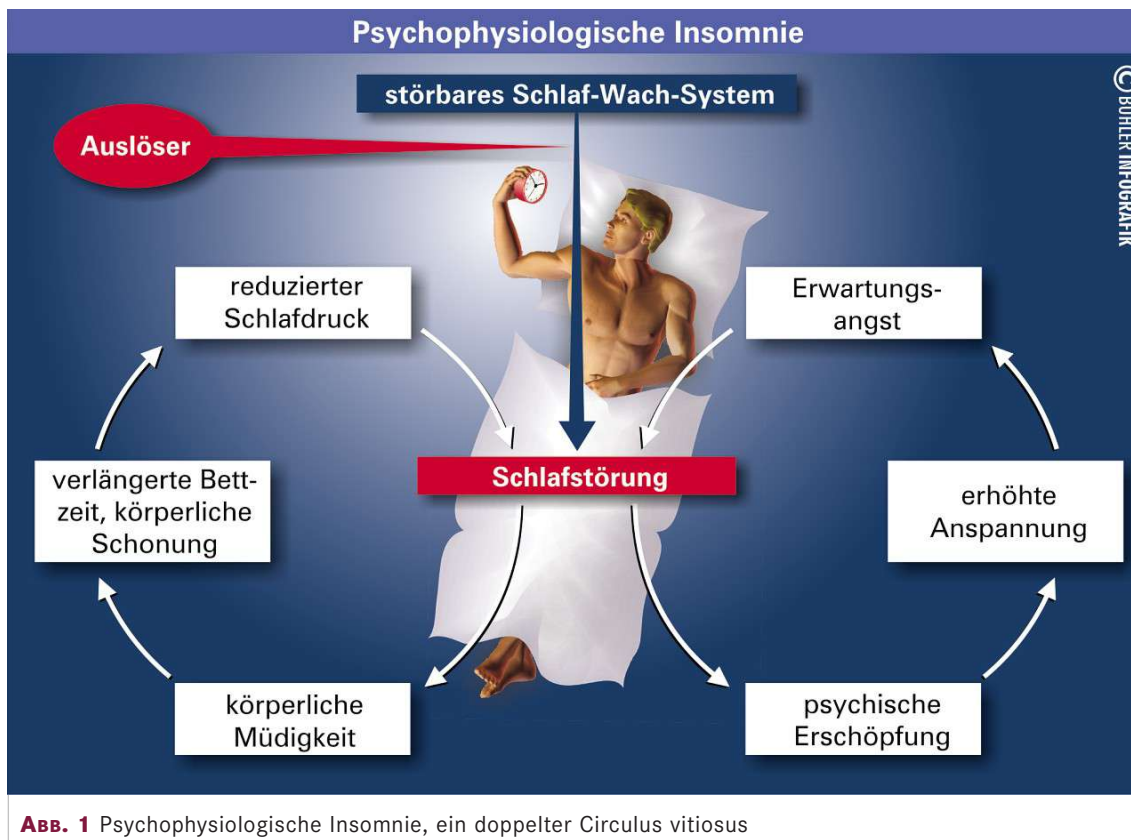


Abb. 1 Psychophysiologische Insomnie, ein doppelter Circulus vitiosus

Amplitude auf. Jedes Stadium des Non-REM-Schlafs weist ein charakteristisches EEG-Muster auf (Tab. 2). Theta-Wellen liegen im Frequenzbereich von 4 bis 7 Hz. Delta-Wellen sind mit 0,5 bis 4 Hz die langsamsten.

Aktionspotenziale aus dem Thalamus

Das auf der Oberfläche des Kopfes abgeleitete EEG gibt die Aktivität der Hirnrinde (Cortex) wieder. Der Rhythmus der EEG-Wellen wird durch Aktionspotenziale aus dem Thalamus, einem Bestandteil des Zwischenhirns, vorgegeben. Der Thalamus, das „Tor zum Bewusstsein“, ist mit allen Arealen der Hirnrinde verbunden. Mit seinen aufsteigenden Fasern aktiviert der Thalamus die Nervenzellen der Hirnrinde. Die entscheidende Struktur hierfür ist der retikuläre thalamische Kern (Nucleus reticularis thalami).

Aktive Schlafphase: REM-Schlaf

Im Laufe der Nacht wechselt der Non-REM-Schlaf immer wieder mit kurzen, gegen Morgen länger werdenden REM-Schlaf-Phasen ab. Charakteristisch für diesen Schlaf sind schnelle Augenbewegungen, kurze Muskelkontraktionen (Myoklonie), aber auch eine generelle Muskelschlaffheit (Atonie; Unterdrückung von Reflexen). Im REM-Schlaf findet viel aktives Träumen statt. Das EEG im REM-Schlaf ist niederamplitudig und enthält schnelle Wellen: Theta-, Beta- und Gamma-Wellen. Vom Wach-EEG unterscheidet sich das EEG im REM-Schlaf durch das Fehlen von Alpha-Wellen. Im Laufe des Lebens sinkt nicht nur die tägliche Schlafdauer. Das Neugeborene verbringt noch die Hälfte seiner Schlafzeit im REM-Schlaf, ein 3- bis 5-jähriges Kind dagegen nur noch ein Fünftel. Dieser REM-Anteil bleibt dann bis ins hohe Lebensalter fast konstant.

Tab. 1: Stadien des Non-REM-Schlafs

1	Einschlafstadium	Dösen, Zuckungen, Bewegung der Augäpfel
2	Leichtschlafstadium	Beginn des stabilen Schlafs
3	Mittlerer Schlaf	hohe Weckschwelle
4	Tiefschlaf	höchste Weckschwelle

Tiefschlaf, REM-Schlaf – wozu?

Die Aufgaben der einzelnen Schlafphasen sind bislang nur ansatzweise geklärt. Im Tiefschlaf beheben möglicherweise Reparaturenzyme Membranschäden. Außerdem könnten ältere Enzyme durch neue ersetzt werden.

Zu den Funktionen des REM-Schlafs gibt es viele Hypothesen. Es handelt sich um eine aktive Phase, in der Stoffwechsel und Durchblutung erhöht sind. Möglicherweise wird diese Zeit zur Gedächtnisspeicherung genutzt. Bei Säuglingen vermutet man, dass die REM-Phase dem

Auswachsen von Synapsen mit dem Ziel der Gehirnreifung dient.

Ohne Schlaf geht es nicht

Sicher weiß man eigentlich nur, dass Schlaf lebensnotwendig ist: Ratten, denen der Schlaf völlig entzogen wird, magern ab, haben einen erhöhten Puls und Energieverbrauch und sterben innerhalb von zehn bis 20 Tagen. Menschen unter Schlafentzug entwickeln psychotische Störungen und massive körperliche Beschwerden. Ein Minimum von zwei bis drei Zyklen Nachtschlaf scheint für das Überleben un-

bedingt erforderlich zu sein. Man nennt daher die ersten zwei bis drei Zyklen Nachtschlaf Kernschlaf, den restlichen Schlaf Füllschlaf. Der Füllschlaf ist vorübergehend verzichtbar; sein Entzug ist nicht lebensbedrohlich.

Körpergröße bestimmt Schlafdauer

Säugetiere schlafen übrigens umso länger, je kleiner sie sind: Ein Opossum schläft täglich elf Stunden, eine Katze 12,5 und ein Hund zehn Stunden. Dem Elefanten genügen drei Stunden Schlaf.

„Schlafzentren“ im Gehirn

Neben dem Thalamus sind noch weitere Hirnstrukturen am Schlaf beteiligt:

- Der Hirnstamm mit seinem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) gilt als Motor der tonischen Wachheit. Wird der Hirnstamm beschädigt, ist der Mensch nicht mehr aufweckbar. Der Hirnstamm ist außerdem für den Wechsel von REM- und Non-REM-Schlaf verantwortlich. Man spricht vom REM-Non-REM-Oszillator.
- Das Vorderhirn spielt eine Hauptrolle für das Einschlafen.
- Auch der Hypothalamus, die unterste Etage des Zwischenhirns, kontrolliert den Schlafbeginn. Der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus bildet als endogener Rhythmusgeber zirkadiane Rhythmen aus, und der Hypothalamus gleicht homöostatische Signale mit zirkadianen ab. Adenosin, das sich bei langer Wachheit im Vorderhirn und Hypothalamus ansammelt, wirkt schlafherzeugend. Die gegenteilige Wirkung scheint das Peptid Orexin zu haben, das man im la-



Foto: Madaus

MYSTERIUM SCHLAF Obwohl die Struktur des Schlafs bekannt ist, ist bislang unklar, wozu die einzelnen Phasen dienen. Klar ist nur: Schlaf ist lebensnotwendig.

teralen Hypothalamus findet; es fördert das Aufwachen.

Klassifikation von Schlafstörungen

Schlafstörungen werden allgemein als Dyssomnien bezeichnet. Neben Insomnien, also Ein- und Durchschlafstörungen, gibt es Hypersomnien mit einem abnorm starken Schlafbedürfnis am Tag. Parasomnien zeichnen sich durch störende Begleitsymptome des Schlafs, wie Schlafwandeln, Sprechen im Schlaf, Alpträume oder nächtliches Einnässen, aus.

Gelernte Schlafstörung

Eine häufige Insomnie ist die psychophysiologische Insomnie, die sozusagen selbst antrainiert ist. Die Patienten klagen über verlängerte Einschlafzeit, vermehrte Schlafunterbrechungen und reduzierte Leistungsfähigkeit am Tag. Menschen mit störbarem Schlaf-Wach-System geraten

durch einen Auslöser in einen doppelten Circulus vitiosus, wobei körperliche Schonung und verlängerte Bettzeit, aber auch erhöhte Anspannung und Erwartungsangst die Schlafstörung chronisch werden lassen (Abb. 1).

Narkolepsie: REM- und Non-REM-Systeme gestört

Eine Sonderform der Hypersomnie ist die Narkolepsie. Hier sind REM- und Non-REM-Schlaf-Systeme gestört: Tagesmüdigkeit und kurze, unkontrollierbare Schlafattacken sind Ausdruck der Enthemmung des Non-REM-Schlaf-Systems. Kataplexien, also Anfälle von Muskelschwäche bei vollem Bewusstsein, und Schlaflähmungen nach dem Aufwachen entsprechen der Muskelatonie im REM-Schlaf; sie entstehen durch Aktivierung der REM-Schlaf-Systeme.

Gefährliche Parasomnie: Schlafwandeln

Schlafwandeln, eine Parasomnie, tritt familiär gehäuft auf. Es erfolgt aus dem Tiefschlaf heraus. Der Schlafwandler erwacht nicht vollständig. Sein Verhalten ist nicht bewusst gesteuert. Bewegungen und Handlungen sind automatisiert. ← was

Tab. 2: EEG-Muster der Non-REM-Schlafstadien

Stadium 1	keine Alpha-Wellen, aber Beta- und Theta-Wellen
Stadium 2	Spindeln und K-Komplexe
Stadium 3	in 10 bis 50% der Zeit Delta-Wellen
Stadium 4	in über 50% der Zeit Delta-Wellen

SCHLAFSTÖRUNGEN

Eine gute Nacht – wie Apotheker dazu beitragen

→ Akute Schlafstörungen können kurzfristig mit Schlafmitteln behandelt werden. Schwieriger ist die Situation bei chronischen Schlafstörungen, erklärte Prof. Dr. Klaus Mohr, Institut für Pharmakologie und Toxikologie am Pharmazeutischen Institut in Bonn. Zunächst müssen mögliche Ursachen der Insomnie ausgeschlossen werden. Bei primärer Insomnie kann eine begrenzte, am besten intermittierende Gabe eines Schlafmittels angezeigt sein. Schlafmittel der ersten Wahl sind kurz wirksame Benzodiazepine und die so genannten Z-Substanzen. Bei einigen Patienten genügen bereits Tipps zur Schlafhygiene.

Patienten mit einer Insomnie (Schlafstörung) können schlecht ein- oder durchschlafen. Sie fühlen sich deshalb am Tag nicht ausgeruht und klagen über Leistungseinbußen.

Grundsätzlich unterscheidet man akute von chronischen Schlafstörungen. Tritt eine Schlafstörung mindestens einen Monat lang an mehr als drei Tagen pro Woche auf, nennt man sie chronisch. Chronische Insomnien werden weiter in pri-

märe und sekundäre unterteilt. Sekundäre Insomnien lassen sich durch eine Ursache erklären, beispielsweise körperliche oder psychische Beschwerden (z. B. Schmerzen oder Depression), den Gebrauch anregender Genuss- oder Arzneimittel oder die Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus durch Schichtarbeit. Einer chronischen Schlafstörung können auch spezifische Ursachen wie eine Schlafapnoe oder das Syndrom der ruhelosen Bei-



SCHLAFMITTEL sollten Klaus Mohr zufolge immer nur eine kurzfristige Lösung sein.



ne zugrunde liegen. Bei der primären Insomnie fehlt dagegen eine klare Ursache. Man spricht auch von psychophysiologischer oder erlernter Insomnie, die sich durch Erwartungsangst selbst verstärkt.

Indikationen für Schlafmittel

Akute Schlafstörungen durch körperliche oder psychische Traumata sind ein eindeutiges

Arzneimittel, die den Schlaf stören können (Beispiele)

- Sympathomimetika, z. B. Bronchodilatoren
- Levodopa
- MAO-Hemmstoffe
- Methylxanthine, z. B. Theophyllin
- Fluoxetin
- Gyrasehemstoffe

Indikationsgebiet für Schlafmittel. Egal ob der Schmerz nach einer Operation oder der Tod eines Angehörigen dem Patienten den Schlaf raubt; hier können Schlafmittel empfohlen werden. Ihre Wirksamkeit bei kurzfristigem Einsatz ist bewiesen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig.

Chronische Schlafstörungen werden zunächst auf mögliche Ursachen überprüft. Bei sekundären Insomnien genügt die Therapie der Ursache. Primäre Insomnien dürfen nur zeitlich begrenzt mit Schlafmitteln behandelt werden. Manche Autoren sehen bei täglicher Gabe vier Wochen als maximale Behandlungsdauer an. Es empfiehlt sich eine intermittierende Gabe an jedem zweiten oder dritten Tag, um eine Gewöhnung zu vermeiden. Bisher gibt es übrigens praktisch keine Daten dazu, inwieweit Schlafmittel die Tagessymptome des Schlafmangels (Leistungseinbußen) verrin-



gern können. Bei der psychophysiologischen Insomnie spielen verhaltenstherapeutische Maßnahmen eine mindestens ebenso wichtige, wenn nicht wichtigere Rolle als Schlafmittel.

Parameter der Schlafqualität

- Schlaflatenz = Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen
- Gesamtschlafdauer = Summe der Schlafzeiten
- Schlaffeffizienz = Quotient aus Gesamtschlafdauer und im Bett verbrachter Zeit

Erste Wahl: Benzodiazepine und Z-Substanzen

Als Schlafmittel der ersten Wahl gelten kurz wirksame Benzodiazepine und die so genannten Z-Substanzen Zolpidem (z. B. Bikalm®), Zaleplon (Sonata®) und Zopiclon (z. B. Ximovan®). Gemeinsam ist ihnen, dass sie die Wirkung der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) am GABA-A-Rezeptor fördern. Allerdings existieren verschiedene Subtypen des Ionenkanal-Rezeptors. Bindungsexperimente zeigen, dass Zolpidem mit ebenso hoher Affinität an den Alpha-1-Subtyp, aber mit geringerer Affinität an den Alpha-2-Subtyp des GABA-A-Rezeptors bindet wie ein Benzodiazepin. Dies erklärt die ebenso starke sedierende bei geringerer myotonolytischer Wirkung der Z-Substanzen. In Wirkungseintritt und -dauer ähneln die Z-Substanzen kurz wirksamen Benzodiazepinen, wie Triazolam (Halcion®). Zaleplon ist mit einem Wirkungsmaximum nach 0,5 bis eine Stunde und einer Eliminations-



halbwertszeit von einer Stunde ultrakurz wirksam. Die Wirksamkeit der Benzodiazepine im Hinblick auf die Schlafqualitätsparameter Schlaflatenz und Gesamtschlafdauer wurde in Metaanalysen belegt. So verringerten Benzodiazepine gegenüber Placebo die Dauer bis zum Einschlafen um vier Minuten und erhöhten die Gesamtschlafdauer um 60 Minuten. Allerdings verdoppelt sich das Nebenwirkungsrisiko gegenüber Placebo fast. Hangover-Effekte mit Tagesmüdigkeit stehen an erster Stelle. Das National Institute for Clinical Excellence (NICE), das in Großbritannien den Nutzen von Therapien beurteilt, kennt keinen überzeugenden Beweis für einen Unterschied zwischen Z-Substanzen und kurz wirksamen Benzodiazepinen bei der kurzfristigen Behandlung einer Insomnie und empfiehlt daher, die preisgünstigeren Substanzen zu verordnen.

H₁-Antihistaminika – zu spät und zu lang wirksam

Sedierende H₁-Antihistaminika wie Diphenhydramin (z. B. Sleepia®) und Doxylamin (z. B. Gittalun®), sind nicht verschreibungspflichtige Schlafmittel. Diese H₁-Antihistaminika der ersten Generation wirken allerdings verzögert (Wirkungseintritt nach ein bis drei bzw. ein bis zwei Stunden). Eliminationshalbwertszeiten von bis zu zehn Stunden lassen vermuten, dass die Wirkungen am nächsten

Tipps zur Schlafhygiene

- regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus
- keine Tagesnickerchen
- körperliche Aktivität tagsüber
- Nachmittags kein Coffein
- keine schweren Abendmahlzeiten

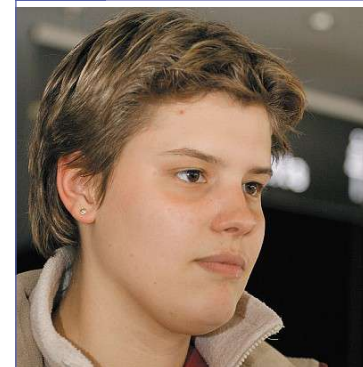


Morgen nicht abgeklungen sind. Des Weiteren machen anticholinerge Nebenwirkungen und der weitgehende Mangel an aussagekräftigen klinischen Studien H₁-Antihistaminika zu Schlafmitteln der zweiten Wahl.

Antidepressiva – zu viele Nebenwirkungen

Sedierende Antidepressiva werden zunehmend auch als Hypnotika bei Patienten ohne Depression verordnet. Ihr Vorteil gegenüber Benzodiazepinen besteht in der fehlenden Gewöhnungsgefahr. Dennoch sind sie

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Ich bin in der PTA-Ausbildung und freue mich auf den PTA-Kongress. In unserer Schule wurde der Besuch der Interpharm in unserer Klassenstufe empfohlen. In der zweiten Klasse gehen die Lehrer mit den Schülern in bestimmte Vorträge. Ich werde mir auf jeden Fall den Schlaf-Vortrag anhören. Für mich ist alles noch neu und interessant – mir imponiert die Vielfalt der Angebote. Auch die Ausstellung finde ich spannend.“

Katja Laue



Stimuluskontroll-Therapie

- nur bei Schläfrigkeit zu Bett gehen
- falls nach 20 Minuten kein Einschlafen, wieder aufstehen, entspannende Aktivität aufnehmen
- bei Müdigkeit wieder zu Bett gehen
- Vorgang wenn notwendig wiederholen

nur selten eine Alternative zu Benzodiazepinen oder Z-Substanzen: Bedingt durch ihre hohe Affinität an H₁-, Muscarin- und Alpha-1-Rezeptoren drohen unter tricyclischen Antidepressiva viele vegetative Nebenwirkungen. Ihre sedierende Wirkung scheint vor allem auf der Blockade von H₁-Rezeptoren zu beruhen.

Melatonin nur bei verzögertem Schlafphasensyndrom

Das Hormon Melatonin wurde intensiv untersucht. Bei den meisten primären und sekundären Schlafstörungen und auch bei Schichtarbeit und Jetlag erwies es sich als unwirksam. Eine Wirksamkeit zeigte sich nur beim verzögerten Schlafphasensyndrom. Kurzfristig angewendet ist Melatonin sicher.

Datenlage zu Baldrianpräparaten „inconclusive“

Das US-amerikanische Office of Dietary Supplements bezeichnete die Datenlage zur Wirksamkeit von Baldrianpräparaten als „inconclusive“, also als nicht überzeugend, nicht schlüssig, ohne Beweiskraft. Mohr de-

monstrierte dies anhand einer von Donath und Mitarbeitern im Jahr 2000 veröffentlichten plazebokontrollierten Cross-over-Studie mit einem Baldrianextrakt: Die Patienten nahmen 14 Tage lang den Baldrianextrakt und nach einer Auswaschphase 14 Tage lang ein Plazebopräparat ein (oder umgekehrt) und unterzogen sich danach jeweils einer Untersuchung im Schlaflabor. Weder Schlaflatenz, Schlafdauer noch Schlaffeffizienz waren mit dem Baldrianpräparat signifikant verändert. Von 15 gemessenen Parametern war lediglich die Latenz bis zum Tiefschlaf mit 13,5 gegenüber 21,3 Minuten signifikant verkürzt. Trotz unklarer Beweislage zur Wirksamkeit soll der Apo-

theker nach Ansicht von Mohr jedoch dem hilfeschenden Patienten nicht von einem Baldrianpräparat abraten. Auch ein Plazeboeffekt könne erwünscht sein. Oft profitiere der Patient bereits aus der therapeutischen Situation.

Geht es auch ohne?

Nichtmedikamentöse Maßnahmen kommen insbesondere bei Patienten mit primärer Insomnie zum Einsatz. Der Apotheker kann Tipps zur Schlafhygiene geben (siehe Kasten). Verhaltenstherapeutische Maßnahmen, wie Stimuluskontroll-Therapie und Schlaf einschränkung, erzielen häufig nachhaltige Erfolge. ← was

Schlaf einschränkung

- Schlaf tagebuch führen
- Mittlere Schlafdauer bestimmen, Aufenthaltsdauer im Bett gleich mittlere Schlafdauer setzen
- Zeit im Bett je nach Schlaffeffizienz in festgelegter Weise kürzen oder verlängern

VON GRAPEFRUITSAFT UND MAGENMOTILITÄT

Was bei der Applikation von Medikamenten beachtet werden muss

→ Die Interaktion zwischen Nahrungsmittel und Arzneimittel gehört zu den tagtäglichen Problemen, die in der Apotheke auftauchen. Wechselwirkungen können dabei nicht nur zwischen Nahrungsbestandteilen und Wirkstoffen auftreten. Auch die Arzneiform ist maßgebend. Prof. Dr. Henning Blume, Oberursel, und Prof. Dr. Werner Weitschies, Greifswald, beleuchteten die therapeutisch relevanten Aspekte.

Wie weitreichend eine Interaktion zwischen Wirkstoff und Nahrungsmittel sein kann, zeigt der „typische Käseeffekt“, den Blume anhand einer Kasuistik anschaulich deutlich machte: Eine 27-jährige Frau, deren Depression mit dem MAO-Hemmer Trancylpromin behandelt wird, isst beim Mexikaner ein Käse-Enchilada. Kurz darauf wird sie mit Hypertonie, Vorhoffarrhythmien und Brustschmerzen wegen Verdachts auf einen Myokardinfarkt notfallmäßig in die Klinik eingewiesen. Die einfache Erklärung: Der MAO-Hemmer inhibierte den Abbau von Tyramin in Darm und Leber.

Der Anstieg von Tyramin löste eine hypertensive Krise aus. „Gereifter Käse, Bier und Räucherfleisch sind reich an Tyramin und deshalb im Zusammenhang mit MAO-Hemmer kritisch zu sehen“, so Blume. Immerhin liegt die Inzidenz derartiger Zwischenfälle mit Trancylpromin in den USA bei über 50 Fällen bei 3,5 Millionen Patienten, davon starben 15 Patienten.

Einnahme nach dem Essen: Einfluss auf Resorption

In den Mittelpunkt seiner Ausführungen stellte Blume phar-

makinetische Interaktionen, allen voran den Einfluss von Nahrungsmitteln auf Resorption und Metabolismus von Medikamenten. So führt die Applikation nach der Mahlzeit bei vielen Wirkstoffen zu einer verzögerten Resorption. Häufig bleibt dabei die insgesamt resorbierte Menge konstant, wie etwa bei der Alpha-Liponsäure, manchmal ist sie aber auch eingeschränkt, so dass – wie beim Penicillamin – die Bioverfügbarkeit sinkt. Es gibt aber auch den umgekehrten Fall: Der lipophile Nahrungsbrei kann die Löslichkeit eines Arzneistoffs möglicherweise verbessern und damit auch Resorption und Bioverfügbarkeit. Typische Beispiele sind Griseofulvin, Danazol oder Itraconazol. Ob es sich dabei tatsächlich um ein Löslichkeitsproblem handelt, ließ Blume mit einem Fragezeichen stehen.

Geringere Metabolisierung – höhere Plasmaspiegel

Eklatante Effekte können auch entstehen, wenn der Metabolismus eines Arzneimittels durch Nahrungsbestandteile beeinflusst wird. So steigt die Bioverfügbarkeit von Propranolol, das nach Nüchtereinnahme zu 85% einem First-pass-Effekt unterliegt, drastisch an, wenn es nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Der Grund: Die gleichen Enzyme, die Propranolol abbauen, sind auch am Abbau von Nahrungsbestandteilen beteiligt. „Die erhöhte Bioverfügbarkeit ist also nicht Folge einer verbesserten Resorption, sondern einer geringeren Metabolisierung“, betonte Blume.

Im Visier der Forscher: Grapefruitsaft

Auch Fruchtsäfte können die Blutspiegel von Medikamenten in kritische Konzentrationen steigen lassen. Besonders Grapefruitsaft haben die Wissenschaftler hier im Visier. 1997 konnte in einer kleinen Studie gezeigt werden: Die Bioverfügbarkeit von Felodipin steigt bei Einnahme mit Grapefruitsaft drastisch an. Das zeigte sich bereits beim direkten Vergleich der



Foto: Nachbarland Niederlande

VORSICHT KÄSEEFFEKT Gereifter Käse ist reich an Tyramin. Das kann in Verbindung mit MAO-Hemmern Probleme machen.

Einnahme mit Wasser oder Grapefruitsaft. Noch höher stiegen die Plasmaspiegel, wenn die Probanden fünf Tage vor Studienbeginn dreimal täglich ein Glas Saft tranken. Dahinter stecken Interaktionen mit CYP3A4, dem dominanten Enzym in der Leber, vor allem aber auch im Darm für den Abbau von Arzneimitteln. Blume machte deutlich, dass die Menge an CYP3A4 im Darm lange Zeit weit unterschätzt wurde. Und es wurde übersehen, dass es an der Darmlumenseite lokalisiert ist und damit an strategisch herausragender Stelle sitzt. So wird Felodipin zu 70% im Darm, aber nur zu 15% in der Leber metabolisiert. Grapefruitsaft hemmt CYP3A4 offenbar irreversibel, so dass der Effekt mindestens 24 Stunden anhält. Auch bei Statinen werden nach Einnahme mit Grapefruitsaft bis zu 15fach höhere Plasmaspiegel gemessen.

Unterschiedliche Plasmaspiegel trotz Bioäquivalenz

Was für Grapefruitsaft gilt, lässt sich so nicht auch auf andere Fruchtsäfte übertragen. Insbesondere Ausmaß und Mechanismus der Wechselwirkung stellen eine Ausnahme dar. Dennoch werden auch bei anderen Fruchtsäften Interaktionen beobachtet, wie etwa ein dramatischer Einbruch der Bioverfügbarkeit von Fexofenadin durch einen Liter Apfelsaft. Hier wird durch Inhibierung des Aufnah-

metransporters die Resorption gehemmt. Ebenfalls bekannt sind Interaktionen mit Milch, etwa bei den Tetracyclinen. Doxycyclin scheint dabei jedoch in deutlich geringerem Maße betroffen als andere Tetracycline. Und, so Blume: „Der Effekt ist auch abhängig von der Arzneiform.“

Wie relevant die Arzneiform ist, machte Blume an zwei Theophyllinpräparaten deutlich, bei denen es trotz Bioäquivalenz bei der Einnahme nach einer Mahlzeit zu höheren oder aber zu niedrigeren Plasmaspiegeln kommt. „Das macht einen Unterschied um den Faktor 4 aus!“ Entscheidend für derartige Einflüsse sind physiologische Veränderungen im Gastrointestinaltrakt durch die Mahlzeit, wie etwa ein veränderter pH-Wert.

Nüchtereinnahme? Dann besser eine Stunde vor der Mahlzeit!

Weitschies ging konkreter auf die physiologische Funktion im Magen-Darm-Trakt ein, die Resorption und Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Arzneiform maßgeblich bestimmt. Entscheidender Parameter ist die Magenmotilität. Im Nüchternzustand durchläuft sie einen immer wiederkehrenden Zyklus mit inaktiven Phasen (45 bis 60 Minuten), mäßig aktiven Phasen (etwa 30 Minuten) und einer kurzen sehr heftigen Phase (fünf bis 15 Minuten). Spätestens in der letzten Phase



PHARMAKOKINETISCHE Interaktionen standen im Mittelpunkt des Vortrags von Henning Blume.

werden Arzneimittel mit den so genannten housekeeper-waves in den Darm entleert. Bei Nüchtereinnahme ist der Zeitpunkt der Entleerung, so Weitschies, also eher Zufall, je nachdem in welchem Motilitätsstadium das Medikament eingenommen wird. Im Mittel liegt er 45 Minuten nach Einnahme. Ist die Nüchtereinnahme wichtig, sollte das Medikament eher ein bis zwei Stunden als 30 Minuten vor der Mahlzeit geschluckt werden.

Pankreasenzyme möglichst klein verpackt

Wird Nahrung zugeführt, schaltet der Magen auf Verdauung um. Untersuchungen mit magnetisch markierten Arzneistoffen haben unter anderem gezeigt, dass der Mageninhalt nicht homogen ist, sondern dass der Magen die zugeführten Nahrungsmittel – und damit auch die Arzneimittel – kompartimentiert. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrung und kalorienhaltiger Getränke, zu denen auch Alkohol gehört, verzögert die Entleerung von Medikamenten erheblich. Dabei bleiben monolithische Arzneiformen wie etwa Kapseln lange im Magen liegen, sehr kleine Stoffe werden eher mit der Nahrung ausgeschieden. „Stoffe, die mit der Nahrung entleert werden müssen, beispielsweise Pankreasenzyme, sollten so klein wie möglich sein“, betonte Weitschies deshalb.



DIE MAGENMOTILITÄT ist für Resorption und Bioverfügbarkeit von Medikamenten entscheidend, betonte Werner Weitschies.

„Dose dumping“: nicht die Arzneiform versagt, sondern der Magen

Eine besonders lange Verweildauer im mit Nahrung gefüllten Magen haben magensaftresistente Monolithe. Sie werden erst weitertransportiert, wenn der Nahrungsbrei komplett in den Darm entleert ist. Gerade bei einer fettreichen Nahrung kann der Weitertransport massiv verzögert sein, da Fette am langsamsten entleert werden. Und selbst im Darm löst sich der magensaftresistente Über-

zug erst nach drei bis vier Stunden auf, betonte Weitschies. Kritisch kann auch das „dose dumping“ werden, also der plötzliche überschießende Anstieg von Plasmaspiegeln. Das kann beispielsweise eintreten, wenn der aus einer Retardform im Magen allmählich freigesetzte Arzneistoff plötzlich komplett in den Darm gelangt. Weitschies betonte, dass bei langer Verweildauer eines Arzneimittels im Magen der Magen die Kontrolle übernimmt. „Beim dose-dumping hat die Arzneiform alles getan, aber nicht der Magen.“

IHRE MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Ich bin nun schon das fünfte Mal bei der Interpharm mit dabei und habe den Eindruck, dass die Referenten und das Programm immer besser werden – hervorragend! Ich betreue selbst Krebspatienten und so hat mir beispielsweise der Vortrag von Professor Fintelmann speziell im Hinblick auf die Versorgung von bestrahlten Krebspatienten Argumente geliefert, die mir helfen können, im konkreten Streit zweier Ärzte – der eine will ein Mistelpräparat geben, der andere hält das für kontraproduktiv – zu vermitteln. Auch dass ich nun mit den DVDs die Möglichkeit habe, die Vorträge noch mal aufzufrischen, finde ich ausgezeichnet. Nach sechs Wochen habe ich bestimmt nicht mehr alle Details im Kopf und kann so noch mal in Ruhe alles nacharbeiten.“

Rüdiger Kaul

Cave Diabetiker und Migräniker

Betrachtet man die Bedeutung der Magenmotilität für die Resorption wird schnell klar, dass bei bestimmten Krankheitsbildern besondere Aufmerksamkeit geboten ist. So kann bei Diabetikern die Magenentleerung bis zur Gastroparese verzögert sein. Auch bei Morbus Parkinson sind Fluktuationsphänomene bei L-Dopa-Gabe bekannt. Für viele Migränepatienten ist die Magenentleerungsstörung bei der Migräneattacke für die Medikation das größte Problem.

Fazit für die Praxis

Bei bestimmten Arzneiformen wie magensaftresistenten Präparaten oder Retardpräparaten sollte man Vorsicht walten lassen. Medikamente mit magensaftresistentem Überzug haben eine verzögerte Magenentleerung und einen verzögerten Wirkungseintritt. Ungünstig sind magensaftresistente Monolithe, da sie sich „bei der Verdauung hinten anstellen müssen“, so Blume. Bei Retardpräparaten muss bei verändertem gastrointestinalem Transport die Gefahr des dose dumping berücksichtigt werden. Kritische Arzneimittel sollten laut Blume idealerweise in Form von Pellets, nüchtern und mit kaltem Wasser eingenommen werden. Bei Retardformen ist auf eine konstante Applikation, sprich immer vor oder immer nach dem Essen zu achten. ← bf



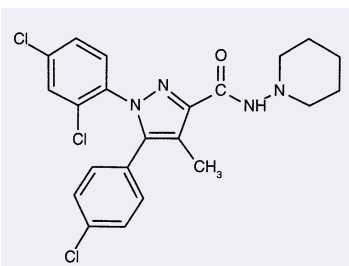
ARZNEIMITTEL IN DER ENTWICKLUNG

Arzneistoffe mit neuen Wirkungsmechanismen

→ Mehrere Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus, von Asthma bronchiale und COPD sowie gegen Tumorerkrankungen stehen kurz vor der Einführung. Auch gegen Adipositas, zur Raucherentwöhnung und zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen werden neue Substanzen mit innovativen Wirkungsmechanismen entwickelt. Welche Fortschritte bei der Entwicklung neuer Arzneimittel demnächst zu erwarten sind, zeigten die Professoren Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz und Dr. Dieter Steinhilber aus Frankfurt.

Rimonabant gegen Übergewicht

Ein neuer Wirkstoff soll bei einer Gewichtsabnahme und bei der Entwöhnung von Rauchern



Rimonabant

helfen. Rimonabant (vorgesehener Handelsname Acomplia®) wirkt als selektiver Cannabinoid-Rezeptor-Antagonist. Der Wirkstoff blockiert die CB₁-Rezeptoren im Endocannabinoid-System, das für die Regulierung des Körpergewichtes, des Fettmetabolismus und der Tabakabhängigkeit verantwortlich ist. Seine Wirksamkeit bei Adipositas hat Rimonabant bereits in klinischen Studien gezeigt. Der Wirkstoff soll im Jahr 2006 auf den Markt kommen.

Ranolazin für das Herz

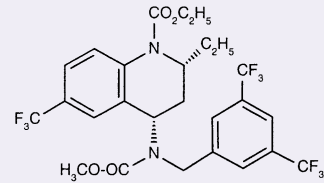
Als oberstes Gebot muss bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) die Arbeit des Herzens herabgesetzt werden, um seinen Sauerstoffbedarf zu senken.

Ranolazin (vorgesehener Handelsname Ranexa®) ermöglicht

es, mit möglichst wenig Sauerstoff möglichst viel Energie für die Herzarbeit zu erhalten. Dazu beeinflusst Ranolazin den Stoffwechsel der Herzmuskelzellen. Diese Zellen benutzen zur Energiegewinnung Glucose und freie Fettsäuren. Zur Verbrennung von Glucose benötigen sie weniger Sauerstoff als bei der Oxidation von Fettsäuren, pro Sauerstoffeinheit entsteht mehr Energie. Steht genügend Sauerstoff zur Verfügung, ist die Verbrennung von Fettsäuren sinnvoller, denn sie liefert insgesamt mehr Energie. Ist zu wenig Sauerstoff vorhanden, sollte vermehrt Glucose verbrannt werden. Ranolazin sorgt als partieller Fettsäure-Oxidations-(pFOX)-Inhibitor dafür, dass mehr Glucose oxidiert wird, indem es die Fettsäureoxidation teilweise hemmt. So verringert Ranolazin den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels, ohne dass Herzmuskelleistung, Herzfrequenz oder Blutdruck abnehmen. Das senkt den Energieverbrauch und verhindert ischämische Schäden.

Torcetrapib erhöht HDL

Torcetrapib lässt gezielt die Konzentration des HDL-Cholesterins ansteigen. Während die LDL- und VLDL-Lipoproteine das Cholesterin von der Leber zu den Zielorganen transportieren, zu denen auch die Makrophagen in den Gefäßwänden gehören, ist das HDL-Lipoprotein für den Rücktransport zuständig.



Torcetrapib

Ein hoher HDL-Spiegel gilt deshalb als gefäßprotektiv.

Das Lipoprotein HDL transportiert Cholesterin und gibt es dann an LDL ab. Dafür ist das Cholesterylester-Transferprotein (CEPT) notwendig. Torcetrapib hemmt dieses Protein und erhöht dadurch die Konzentration von HDL im Serum.

Allerdings konnte bisher noch nicht gezeigt werden, ob sich mit dieser Erhöhung auch das kardiovaskuläre Risiko reduziert.

Soraprazan und Tenatoprazol hemmen die Magensäuresekretion

Soraprazan ist ein reversibler Acid Pump Antagonist (APA), der erste Vertreter der Prazane. Er hemmt die Magensäuresekretion über eine Hemmung der K⁺/H⁺-Protonenpumpe. Soraprazan bindet reversibel an dieselbe Stelle, an die auch die Kaliumionen binden. Die Wirkung tritt rasch ein: Schon nach einer halben Stunde wird die Säure-



NEUE KANDIDATEN für den Arzneimittelmarkt stellte Manfred Schubert-Zsilavecz vor.

Foto: J. & R. Wildlife Rescue



AUS DEM SPEICHEL einer amerikanischen Echsenart wurde mit Exendin-4 ein Wirkstoff isoliert, der die Bildung von Glucagon als Gegenspieler des Insulins reduziert und so den Blutzucker regulieren kann.

sekretion wirksam gehemmt. Als Schrittinovation auf diesem Gebiet kann Tenatoprazol angesehen werden. Das Prazol wirkt wie die anderen Substanzen dieser Klasse, hat jedoch mit 4,8 bis 7,3 Stunden die längste Halbwertszeit.

Ciclesonid gegen Asthma bronchiale

Ciclesonid (Alvesco®) ist ein neues inhalatives Glucocorticoid zur Behandlung des chronischen Asthma bronchiale bei Erwachsenen.

Die neue Substanz hat eine mehr als zehnfach höhere Affinität für den Glucocorticoidrezeptor als der Standard Dexamethason. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt mit unter einem Prozent extrem niedrig, sodass es nach der Inhalation vorwiegend lokal wirkt. Eine Suppression der endogenen Cortisolproduktion ist daher nicht zu befürchten. Das Prodrug Ciclesonid ist selbst nahezu inaktiv. Erst Lungen-Esterasen setzen in großer Menge den aktiven Metaboliten Des-Isobutyryl-Ciclesonid frei, der eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung be-

sitzt. Dadurch sollen weniger lokale und systemische Nebenwirkungen auftreten als bei herkömmlichen inhalativen Glucocorticoiden.

Ciclesonid wird aus den Lungenzellen langsam freigesetzt und muss daher nur einmal täglich inhaliert werden, vorzugsweise abends.

Ciclesonid kann aufgrund seiner langen und hohen lokalen pulmonalen Wirksamkeit als Schrittinovation angesehen werden.

Roflumilast und Cilomilast für die Atemwege

Cilomilast (vorgesehener Handelsname Ariflo®) und Roflumilast (Daxas®) hemmen Entzündungsprozesse in den Atemwegen und verbessern die Lungenfunktion bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchialerkrankung (COPD) und Asthma bronchiale.

Die Wirkstoffe hemmen die Phosphodiesterase vom Typ 4. Dadurch wird der Abbau von cAMP verhindert und die Konzentration dieses second messengers in Immun-, Entzündungs- und glatten Muskelzellen erhöht. Als Folge wird die Entzündungsreaktion vermindert, und die glatte Muskulatur des Bronchialtrakts relaxiert. Beide Substanzen sind bei oraler Einnahme gut bioverfügbar (96 bzw. 80%). Cilomilast ist mit einer IC₅₀ von 120 nM für PDE4 deutlich schwächer wirksam als Roflumilast mit einer IC₅₀ von 0,8 nM.

Cilomilast hat bisher seine Wirksamkeit in einer Dosierung von zweimal täglich 15 mg bei chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) gezeigt. Seine Wirkung ist eher moderat, bei Asthma ist die Wirkung geringer. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren

Kopfschmerzen und gastrointestinale Nebenwirkungen. Vor der Zulassung hält die US-amerikanische Zulassungsbehörde weitere Wirksamkeitsnachweise für notwendig.

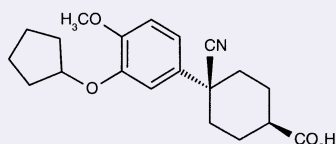
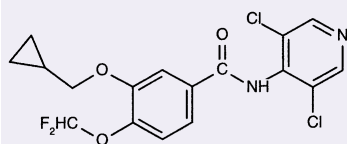
Für beide Substanzen ist die Wirksamkeit bei Langzeitgabe noch nicht untersucht. Fraglich ist auch, ob sie den Entzündungsprozess hemmen können.

Exenatide und Liraglutide für Typ-2-Diabetiker

Das Inkretin-Analogon Exenatide soll zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingeführt werden. Das Peptid ist eine synthetische Version von Exendin-4, das ursprünglich aus dem Speichel der giftigen Echse *Heloderma suspectum* (Gila monster) aus Arizona isoliert wurde. Diese Echse nimmt nur viermal im Jahr Nahrung auf und schaltet ihren Pankreas den Rest der Zeit aus. Bei Nahrungsaufnahme wird der Pankreas über die Sekretion von Exendin-4 eingeschaltet.

Das Eidechsen-Hormon wirkt als GLP-1- (Glucagon-like Peptide-1-) Rezeptorantagonist. Es wird subkutan injiziert und stimuliert beim Menschen, ähnlich wie das natürliche (GLP-1), glucoseabhängig die Insulinfreisetzung, hemmt die postprandiale Glucagonfreisetzung und verzögert die Nährstoffabsorption vom Darm in den Blutkreislauf. Außerdem kann es die Proliferation der insulinproduzierenden Inselzellen des Pankreas regulieren. Im Gegensatz zum natürlichen Hormon GLP-1, das sehr schnell von Peptidasen abgebaut wird, wird Exenatide langsamer metabolisiert und ist dadurch wesentlich stabiler. Damit werden bereits bei zweimal täglicher subkutaner Injektion ausreichend anhaltende, klinisch relevante Wirkspiegel sichergestellt.

Liraglutide ist ein weiteres GLP-1-Analogon zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, das eine höhere Homologie zum menschlichen GLP-1 aufweist als Exenatide. Es besitzt eine Halbwertszeit von zwölf Stunden und ist nach subkutaner Ap-



Roflumilast (links) und Cilomilast.

plikation zu 55% bioverfügbar.

Atrasentan hilft bei Prostatakarzinom

Ein Angriffspunkt für neue Krebsmittel ist der Endothelin-Rezeptor. Endothelin ist eine sehr stark vasokonstriktiv wirkende Substanz, die den Blutdruck steigert. Der duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan wird zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt. Endotheline spielen aber auch bei der Progression von Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle. So verlangsamt der oral verfügbare Endothelin-Antagonist Atrasentan das Tumorstadium beim Prostatakarzi-



IN DER PIPELINE sind einige interessante Wirkstoffe, wie Dieter Steinhilber zeigte.

nom und wirkt bei Knochenmetastasen antiproliferativ und schmerzlindernd.

Kinaseinhibitor Sorafenib

Das neue Krebsmittel Sorafenib (BAY 43-9006) befindet sich zurzeit in der Prüfphase.

Es hat sowohl antiproliferative als auch antiangiogenetische Eigenschaften gezeigt – zwei wichtige Aktivitäten gegen Krebs. In präklinischen Modellen hemmte BAY 43-9006 die Proliferation der Tumorzellen, indem es an der RAF/MEK/9ERK-Signalkaskade in Höhe der RAF-Kinase angreift. Außerdem übte BAY 43-9006 eine

antiangiogenetische Wirkung aus, indem es an den Rezeptor-Tyrosin-Kinasen VEGFR₂ und PDGFR und den mit ihnen zusammenhängenden Signalkaskaden angreift. Darüber hinaus hemmt BAY 43-9006 auch andere Tyrosin-Kinasen. ← hel



KOMMENTAR

Neue Wirkstoffe und neue Therapiekonzepte

Auf der Interpharm wurden zahlreiche neue Arzneistoffe mit teilweise neuen Wirkungsmechanismen vorgestellt, die kurz vor der Einführung stehen.



Ein wichtiges Beratungsthema im Apothekenalltag wird sicherlich Rimonabant (vorgesehener Handelsname Acomplia®) zur Raucherentwöhnung und zum Abnehmen, das nächstes Jahr bei uns auf den Markt kommen soll.

Der selektive Cannabinoid-Rezeptor-Antagonist blockiert die CB₁-Rezeptoren im Endocannabinoid-System, das für die Regulierung des Körpergewichts, des Fettmetabolismus und der Tabakabhängigkeit verantwortlich ist. Torcetrapib ist ein Mittel zur Behandlung der „Volkskrankheit“ Fettstoffwechselstörungen. Diese Substanz hat einen neuen Wirkungsmechanismus - sie hemmt das Cholesterylester-Transferprotein (CEPT) und lässt gezielt die Konzentration des HDL-Cholesterins ansteigen. Allerdings konnte

bisher noch nicht gezeigt werden, ob Torcetrapib auch das kardiovaskuläre Risiko reduziert.

Bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit könnte Ranolazin (vorgesehener Handelsname Ranexa®) in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Ranolazin beeinflusst den Stoffwechsel der Herzmuskelzellen so, dass sie zur Energiegewinnung vermehrt Glucose nutzen und damit weniger Sauerstoff verbrauchen. So werden ischämische Schäden verhindert.

Soraprazan ist der erste Vertreter der Prazane. Die Substanz wirkt als ein reversibler Acid Pump Antagonist (APA) und hemmt die Magensäuresekretion über eine Hemmung der K⁺/H⁺-Protonenpumpe. Die Wirkung tritt rasch ein: Schon nach einer halben Stunde wird die Säuresekretion wirksam gehemmt. Bei weiteren Wirkstoffen ist die Entwicklung noch nicht so weit fortgeschritten: PDE4-Hemmer sind neue Wirkstoffe zur Behandlung von chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD) und Asthma bronchiale. Die beiden ersten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Cilomilast (vorgesehener Handels-

name Ariflo®) und Roflumilast. Die Wirkung von Cilomilast war bisher eher moderat, und die US-amerikanische Zulassungsbehörde hält weitere Wirksamkeitsnachweise für notwendig. Für beide Substanzen ist die Wirksamkeit bei Langzeitgabe noch nicht untersucht. Fraglich ist auch, ob sie den Entzündungsprozess hemmen können.

Auch mehrere Krebsmittel befinden sich in der Entwicklung: Der oral verfügbare Endothelin-Antagonist Atrasentan verlangsamt das Tumorstadium beim Prostatakarzinom und wirkt bei Knochenmetastasen antiproliferativ und schmerzlindernd. Der Kinaseinhibitor Sorafenib (BAY 43-9006) hat sowohl antiproliferative als auch antiangiogenetische Eigenschaften gezeigt – zwei wichtige Aktivitäten gegen Krebs.

Ausführlich können Sie sich über Neuerungen demnächst in unserer DAZ-Beilage „Arzneimittel in der Pipeline“ informieren, die in Kürze zum ersten Mal erscheinen wird.

Bettina Hellwig

ARZNEIMITTELINNOVATIONEN

Nutzenbewertung mit Bedacht angehen

→ Mit der Einrichtung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in den Fokus der gesundheitspolitischen und wissenschaftlichen Diskussion geraten. Damit in dieser Diskussion nicht aneinander vorbeigeredet wird, sind klare Begriffsbestimmungen vonnöten. Apotheker und Gesundheitsökonom Thomas Müller-Bohn, Süsel, erläuterte den Begriff des Nutzens eines Arzneimittels und seine Anwendung speziell auf Arzneimittelinnovationen.

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen medizinischen und ökonomischen Nutzenabwägungen (siehe Kasten). Medizinische Nutzenkonzepte beruhen auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung, die entweder auf die

- „efficacy“ als Wirkung unter

Idealbedingungen oder auf die

- „effectiveness“ als Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen ausgerichtet sein können. Ökonomische Nutzenabwägungen zielen demgegenüber primär auf Kosten-Nutzen-Abwägung



Foto: Photocase.de

SCHRITT- ODER SPRUNGINNOVATION? Das ist eine der Fragen, die sich bei der Kosten-Nutzen-Abwägung eines Arzneimittels stellen. Sie sollte aber nicht alleiniges Kriterium für die Bewertung sein.

gen, ein Maß, das nach dem Grundverständnis der Ökonomie individuell aus der Perspektive der Patienten zu bewerten ist. Vor diesem Hintergrund muss ein neues Arzneimittel nicht zwangsläufig per se vorteilhaft sein. Vielmehr kann die Bewertung für verschiedene Indikationen und Patientenkollektive durchaus unterschiedlich ausfallen.

Innovationen und „Me-too“

Auch für Arzneimittelinnovationen ist der Nachweis des Nutzens beileibe kein Selbstgänger. Er erfordert sogar eine noch differenziertere Betrachtung, denn zunächst muss eindeutig definiert werden, was überhaupt unter einer Innovation zu verstehen ist, bevor sich Fragen nach potenziellen Zielgruppen für den Nutzen sowie dessen Messbarkeit anschließen.

Handelt es sich um ein Arzneimittel mit einem bekannten Wirkprinzip, so sind Arzneimittelkritiker mit dem Begriff „Me-too-Präparat“ oft schnell bei der Hand. Dabei darf nicht vergessen werden, dass wissenschaftlicher und technischer Fortschritt zumeist nicht in Sprüngen, sondern in Schritten verläuft. Ob eine Veränderung wirklich als Innovation einzustufen ist, kann meist erst im Nachhinein beurteilt werden. Eine zu frühe Abqualifizierung ist daher völlig fehl am Platze. Im übrigen sind von so genannten „Me-too-Präparaten“ ökonomisch durchaus Vorteile zu erwarten, denn sie können in einem durch eine Sprunginnovation beherrschten Teilmarkt, der aufgrund der Schutzfristen für Generika noch nicht zugänglich ist, für einen wirksamen Wettbewerb sorgen. Auch solche Präparate wirken daher tendenziell preissenkend.

1. Schritt: IQWiG

Bevor eine Nutzenbewertung in einem System institutionalisiert wird, sollte auf jeden Fall klar sein, an welchem Nutzenkonzept sich diese orientiert, eine Frage, die sich für Deutschland im Hinblick auf das mit dem GMG eingerichtete Institut für



BEILEIBE KEIN SELBSTGÄNGER ist nach Aussage von Thomas Müller-Bohn der Nutzenachweis auch für Arzneimittelinnovationen.

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) derzeit akut stellt. Nach dem Methodenpapier des IQWiG (Version 1.0 vom 1. März 2005) soll sich dessen Arbeitsweise primär an einem medizinischen Nutzenkonzept orientieren, und zwar auf Basis klinischer Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

2. Schritt: Gemeinsamer Bundesausschuss

Pharmakoökonomische Bewertungen, die die Pharmaunternehmen für ihre Präparate sicherlich verschiedentlich ebenfalls beisteuern könnten, sollen ausdrücklich nicht in die Bewertung des IQWiG einfließen. Diese Weiterentwicklung, nämlich

die anschließende Kostenbetrachtung zu vollziehen, liegt vielmehr in der Zuständigkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der die Empfehlungen des Instituts dann gegebenenfalls in Therapieempfehlungen und Erstattungsausschlüsse umsetzen wird. Gerade an diesem Punkt setzt die Kritik vor allem aus der pharmazeutischen Industrie an: mangelnde Transparenz für die Gesellschaft und die Industrie, eine unklare Rollenverteilung zwischen den verschiedenen Interessengruppen,

unzureichende Einspruchsmöglichkeiten für die Industrie und der fehlende Einsatz von Modellrechnungen, so die Kritiker ließen Zweifel an einer nachvollziehbaren und rationalen Arbeitsweise aufkommen.

International wird in einem Schritt bewertet

In anderen Ländern orientiert sich die Nutzenbewertung dagegen mehr am tatsächlichen Einsatz unter realistischen Bedingungen, was den Einsatz pharmakoökonomischer Modelle zwangsläufig mit einschließt. Es steht demnach international durchaus ein wissenschaftlich fundiertes Instrumentarium zur Verfügung, bei dem in einem Schritt Kosten und Nutzen zuei-

inander in Beziehung gesetzt werden. Ob dieses allerdings in Deutschland ad hoc ebenfalls anwendbar wäre, ist fraglich. Wichtige Voraussetzungen hierfür wären nämlich eine erheblich intensivierte Versorgungsforschung und aussagekräftige Beobachtungsstudien, die es erlauben, zu Aussagen über den Nutzen für spezielle realitätsnahe Patientenkollektive zu kommen.

Bremse für Schrittinnovationen

Auf die Forschungstätigkeit der Pharmaindustrie haben Nutzen- und pharmakoökonomische Bewertungen gravierende Auswirkungen. Bereits im Vorgriff auf die Ergebnisse des IQWiG, aber auch nach der neuerlichen Ausweitung der Festbetragsregelung auf patentgeschützte Arzneimittel besteht dort eine Tendenz, Schrittinnovationen zurückzustellen und sich stattdessen lieber mit den hohen Risiken der Entwicklung kostenintensiver und letzten Endes wieder kostentreibender echter Innovationen zu belasten. ← hb



Tab. 1: Studienkonzepte im Vergleich

Randomisierte klinische Studie	Pharmakoökonomische Evaluation
zielt auf Nutzen-Risiko-Abwägung	zielt auf Kosten-Nutzen-Bewertung
künstliche Situation	reale Versorgungssituation
viele Ausschlüsse	realistisches Patientenkollektiv
ohne Modelle	zwangsläufig oft mit Modellen
bewertet Arzneimittel absolut	vergleicht verschiedene Arzneimittel
optimiert interne Validität	optimiert externe „Validität“
(„naturwissenschaftliches Denken“)	(„sozialwissenschaftliches Denken“)

STREITGESPRÄCH ARZNEIMITTELINNOVATIONEN

Fördern oder bremsen?

→ Zu einer Diskussionsrunde zum Thema Arzneimittelinnovationen hatte Moderator Dr. Klaus G. Brauer, Stuttgart, erfahrene Repräsentanten aus der Hochschule, der Ärzteschaft und der Pharmaindustrie auf das Interpharm-Podium geladen. Allzu viel Dissens gab es unter den Disputanten nicht, eher Konsens darüber, dass Innovationen auf keinen Fall weiter behindert werden sollten.

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe umriss zunächst die Inhalte des Positionspapiers zu Arzneimittelinnovationen, das die DPhG kürzlich zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) erarbeitet hat (siehe Kas-ten). Die dort vorgenommene

„Unsere Ärzte sind pharmakologisch bei weitem nicht so gut geschult, wie die Apotheker.“

Dr. Jürgen Bausch

Klassifizierung entspreche im Grunde derjenigen, die der Gesetzgeber auch im GMG-Kontext vornehme (Stufen A, B und C), so die DPhG-Präsidentin. Zu abweichenden Zuordnungen könne es allerdings in der Gruppe der „Scheininnovationen“ kommen, weil das GMG hier einen restriktiveren Ansatz verfolge.

Nutzenbewertung nicht zu früh vornehmen

Als wesentliches Anliegen des Papiers hob Holzgrabe hervor, dass der innovative Charakter eines Arzneimittels nicht ausschließlich an seiner Struktur oder seinen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften festgemacht werden könne. Er lasse sich vielmehr erst nach hinreichenden klinischen Erfahrungen, das heißt zu einem späteren Zeitpunkt beurteilen. Dies gelte gleichermaßen für neue Arzneimittel wie für neue Darreichungsformen. Mit dem Positionspapier solle daher auch davor gewarnt werden, einen neuen Arzneistoff zu früh in eine

„Das Adressieren eines neuen Targets ist immer eine Sprunginnovation.“

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

„Das IQWiG muss sich international verdammt anstrengen, denn es wird sich immer am NICE messen lassen müssen.“

Prof. Dr. Ulrich Schwabe

bestimmte Schublade zu stecken. Schließlich könne eine unangemessene Zuordnung erhebliche Innovations-behindernde Auswirkungen haben.

Innovationen werden zu kritisch gesehen

Prof. Dr. Dr. Walter Schunack setzte an einem anderen Punkt an, und zwar an der aus seiner Sicht grundsätzlich „überkriti-

„Neue Wirkstoffe werden in der Anfangsphase oft nur mit Kritik überschüttet. Dann ist eine Weile Funkstille, und plötzlich sind sie die Standards in der Therapie.“

Prof. Dr. Dr. Walter Schunack

schen“ Haltung gegenüber Innovationen in Deutschland. Gerade in der Anfangsphase würden diese oft „nur niedergemacht“. Er habe vor diesem Hintergrund Sorge, dass Deutschland diesbezüglich im internationalen Vergleich noch mehr ins Hintertreffen geraten könnte. Laut Dr. Jürgen Bausch brauchen die Ärzte allerdings ein solches Regulativ, denn sie würden ansonsten von der pharmazeutischen Industrie nur mit „Lobeshymnen“ über neue Präparate überschüttet, und könnten sich aufgrund ihrer mangelnden Urteilsfähigkeit gegenüber Arzneimitteln nur schwer „zurechtfinden“.

IQWiG – „das Maß aller Dinge“?

Die Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hätten vor diesem Hintergrund sicher einiges an Gewicht, folgerte Brauer, auch



SCHUBLADE ZU, AFFE TOT Bei neuen Arzneimitteln besteht die Gefahr, dass sie zu früh in eine bestimmte Schublade gesteckt werden.



INNOVATIONEN dürfen nicht behindert werden. Darüber war sich die Diskussionsrunde einig.

(V. l. n. r. Schwabe, Bausch, Schulze-Solce, Brauer, Holzgrabe, Schunack.)

wenn die Zuständigkeit für die eigentliche Normsetzung beim Gemeinsamen Bundesausschuss liege. Prof. Dr. Ulrich Schwabe, Mitherausgeber des Arzneiverordnungsreports, bekräftigte dies. Das IQWiG könne nur im Auftrag tätig werden, besitze darüber hinaus keine Befugnis eigenständig bindende Ergebnisse

„Die Industrie hat nichts gegen Nutzenbewertung. Die Probleme liegen in den Methoden.“

Dr. Nick Schulze-Solce

zu publizieren. Dass dies die Bedeutung des Instituts mindern solle, betrachtet der Vertreter eines forschenden Pharmaunternehmens Dr. Nick Schulze-Solce allerdings mit einer gewissen Skepsis. Für ihn geht dessen

Entwicklung durchaus „in Richtung Unfehlbarkeit“. Umso verständlicher ist aus Bauschs Sicht die Angst der Industrie, dass Studien, die dort zur Nutzenbewertung aufgelegt werden, nicht in das „Raster“ des IQWiG passen. Allerdings sei das englische NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) vor einigen Jahren mit ähnlichen Bedenken empfangen worden, und in der Zwischenzeit habe sich die Situation in Großbritannien ohne Probleme konsolidiert.

Scheininnovationen – doch nicht so schlecht

Wie aus den Äußerungen der Experten auf dem Podium deutlich wurde, macht der Bereich der Scheininnovationen offenbar derzeit eine Wandlung in der Bewertung durch, was Brauer als wichtigen Konsens in der Diskussionsrunde ausmachte. Schwabe

Streitgespräch

Über Arzneimittelinnovationen diskutierten auf dem Interpharm-Forum unter der Moderation von Dr. Klaus G. Brauer, Stuttgart:

- **Dr. Jürgen Bausch**, Allgemein- und Kinderarzt, Ehrevorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, Frankfurt/Main;
- **Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** vom Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg und Präsidentin der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft;
- **Dr. Nick Schulze-Solce**, Direktor Corporate Affairs der Eli Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg;
- **Prof. Dr. Dr. Walter Schunack** vom Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin;
- **Prof. Dr. Ulrich Schwabe** vom Pharmakologischen Institut an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und Mitherausgeber des Arzneiverordnungs-Reports.

brachte es auf den Punkt: „Warum soll man den Wettbewerb in der C-Gruppe ausschalten?“ Da der Zeitpunkt der Nutzenbewertung gerade für diese Gruppe eine wichtige Rolle spielt, warnten die Podiumsteilnehmer diesbezüglich einhellig vor einer zu frühen Klassifikation.

Innovationen: Einteilung nach DPhG/APV*

- **Sprunginnovation:** Arzneistoff ohne Orientierung an bereits bekannten Wirkstoffen, erster Vertreter einer neuen Stoffklasse, bedeutender therapeutischer Fortschritt.
- **Schrittinnovation:** schrittweise Optimierung bekannter Wirkstoffe. Kritik: Zweifel am innovativen Charakter oder Zuerkennung einer allenfalls geringen Innovationshöhe. Gegenargument: auch geringfügig anmutende Strukturänderungen können die pharmakologischen Eigenschaften deutlich verändern und den therapeutischen Nutzen relevant steigern.
- **„Scheininnovation“** („me-too“-Substanz): Wirkstoff mit der gleichen Zielstruktur wie ein bereits eingeführter Wirkstoff, auch ansonsten keine relevante therapeutische Neuerung. Problem: Im Kontext des GMG gehört auch ein Arzneistoff, der gegen eine neue Zielstruktur gerichtet ist, unter Umständen in diese Gruppe, sofern unterstellt wird, dass er keine therapeutische Verbesserung darstellt.

* Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen. Positionspapier der DPhG unter Mitarbeit der APV. www.dphg.de/includes/upload/DPHG-Positionspapier.pdf, abgedruckt in DAZ Nr. 13, S. 69 – 81 (2005).

Innovationen und Festbetrag

Trotz dieser durchaus positiven Teil-Ansätze macht Schulze-Solce nach wie vor massive Innovations-behindernde Strukturen in der Arzneimitteltherapie in Deutschland aus und führte hierfür last but not least die neuerliche Einbeziehung patentgeschützter Arzneimittel in die Festbetragsregelung an. Unterstützung erhielt er in diesem Punkt von Schwabe. Auch er sieht laut eigenem Bekunden nicht ein, warum die Innovatoren auf diese Weise um „ihren wohlverdienten Lohn“ gebracht werden sollten. ← hb



Arzneimittelinnovationen – bremsen statt fördern?

Innovationen braucht das Land – der Kanzler sagt es, alle jubeln, niemand widerspricht. Dabei ist kaum zu übersehen: Arzneimittelinnovationen kann der Kanzler

kaum gemeint haben. Die Regelungen im GMG – auch die CDU/CSU-Opposition hat zugestimmt! – sprechen klar dagegen. Dort wird zwar kühn behauptet, man wolle Arzneimittelinnovationen fördern, indem man (tatsäch-

liche oder vermeintliche) „Scheininnovationen“ mit Sanktionen belegt. Dies zeigt allerdings nur, dass die politischen Entscheidungsträger in ihrer Mehrheit bislang überhaupt nicht verstanden haben, wie Pharmaforschung funktioniert. Es wäre ja schön, wenn sich „echte“ Innovationen mit therapeutischem Mehrwert so einfach planen ließen. Das gilt besonders für Sprunginnovationen, die zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie führen. Nur: so kalkulierbar ist Pharmaforschung nicht. Der Innovationsgrad von Neuerungen, die Frage, ob sie einen Mehrnutzen

stiften, ist bei Start einer Neuentwicklung nicht präzise vorausplanbar. Wird daraus eine Sprunginnovation oder „nur“ eine Schrittinovation? Häufig ist nicht einmal zum Zeitpunkt der Zulassung mit hinreichender Sicherheit entscheidbar, wie die Neuerung einzuschätzen ist.

Konsequenz aus dieser Unsicherheit müsste sein, mit Sanktionsmechanismen (Erstattungsabschluss oder die Einordnung in Festbetragsgruppen) sehr vorsichtig umzugehen. Sonst wird die Bereitschaft gesenkt, das Risiko von Neuentwicklungen überhaupt auf sich zu nehmen. Sich dabei auf die innovationsfreundlicheren Rahmenbedingungen im Ausland zu verlassen, ist gewagt. Dazu ist Deutschland immer noch ein zu großer Markt. Wer weiter Innovationen im Arzneimittelbereich will, sollte in diesem Punkt das GMG nicht so lassen wie es ist.

Wichtig bleibt, dass spätestens zum Zeitpunkt des Markteintritts eine intensive, plurale, offene Diskussion über Vor- und Nachteile neuer Arzneimittel einsetzt. Alle Argumente und Studien müssen auf den Tisch. Denn natürlich be-

deutet Neuerung nicht automatisch Überlegenheit. Kritische Stimmen sind dabei wichtig. Auch den Kritikern darf man aber nicht durchgehen lassen, dass sie insbesondere bei allen neuen Arzneimitteln zunächst nach dem Motto verfahren „Unsere Meinung steht fest. Bitte verwirrt uns nicht mit Tatsachen“. Es ist nicht hinnehmbar, wenn sich unsere bewährten Arzneimittelkritiker von einem vulgären Antineocartesianismus „Ich denke, also bin ich dagegen“ leiten lassen.

Wir werden sehen, ob das neue Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diesen Versuchungen widersteht. Sich nur darauf zu verlassen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (in dem übrigens die Apothekerschaft immer noch nicht vertreten ist – warum eigentlich?) den Einschätzungen des IQWiGs ja nicht folgen muss („lachen, lochen, abheften“) ist gewagt – und wäre im Übrigen auch ärgerlich. Dann könnten wir uns das IQWiG mit seinen demnächst rund 60 Mitarbeitern auch sparen.

Klaus G. Brauer



HOMÖOPATHIE-FORUM

Kleine Kügelchen mit großer Wirkung

→ Wie erfolgreich behandeln homöopathische Ärzte ihre Patienten? Um eine möglichst umfassende Antwort auf diese Frage geben zu können, hat das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité in Berlin eine bundesweite multizentrische Beobachtungsstudie über chronisch kranke Patienten, die in Arztpraxen mit dem Schwerpunkt „Klassische Homöopathie“ behandelt wurden, durchgeführt. Diese Studie ist die größte ihrer Art, und ihre Auswertung ist noch nicht abgeschlossen. Über das Studiendesign und einige interessante Ergebnisse, die jetzt schon vorliegen, berichtete Dr. Henning Albrecht, Geschäftsführer der Karl und Veronica Carstens-Stiftung in Essen, die die Studie finanziell gefördert hat.

Gut hundert Praxen in Deutschland und der Schweiz waren in die Studie einbezogen, wobei die regionale Verteilung je einen Schwerpunkt in Süddeutschland und in Berlin aufwies. Die Ärzte praktizierten im Schnitt seit 13 Jahren. 64% von ihnen waren Fachärzte, etwa die Hälfte besaß die Zusatzbezeichnung „Homöopathie“. 41% der Ärzte hatten eine Kassenzulassung.

Wer will wann und warum Homöopathie?

Aufgrund der großen Teilnehmerzahl an der Beobachtungs-

studie – knapp 4000 Patienten – ergibt sich ein recht deutliches Bild von der Klientel homöopathischer Ärzte und von deren Heilungserfolgen. Einige Ergebnisse seien herausgegriffen:

- Der erwachsene Patient, der sich homöopathisch behandeln lässt, ist überwiegend weiblich: In der Studie waren es 71% Frauen versus 29% Männer.
- Die Patienten sind überdurchschnittlich gut gebildet: 60% der Erwachsenen haben ein Abitur oder Fachabitur.
- Altersmäßig sind Patienten im ersten und im vierten bis



ZUFRIEDENE PATIENTEN, ZUFRIEDENE ÄRZTE

Henning Albrecht berichtete über eine Studie mit 4000 homöopathisch behandelten Patienten.

sechsten Lebensjahrzehnt überrepräsentiert.

- Die meisten Patienten, die einen homöopathischen Arzt konsultieren, sind chronisch krank: 99% der Erwachsenen (im Schnitt: 9 Jahre lang) und 90% der Kinder (im Schnitt: 4 Jahre lang).
- Die meisten Patienten sind wegen der Erkrankung, die sie zum Homöopathen führt, schon zuvor von einem anderen Arzt behandelt worden.

Die häufigsten Krankheiten ...

Die Kinder in der Beobachtungsstudie litten am häufigsten unter Neurodermitis (Tab. 1). Im Schnitt waren die kleinen Neurodermitis-Patienten 5 Jahre alt und waren bereits 3,6 Jahre lang mit diesem Leiden behaftet. Auch die anderen Autoimmunerkrankungen Asthma und Allergische Rhinitis spielten zahlenmäßig eine Rolle (z. B. bei Jungen je 8%). Die einzige akute Erkrankung bei Kindern, die relativ häufig auftrat, ist die Mittelohrentzündung (z. B. bei 8% aller Mädchen). Geschlechtsspezifische Unterschiede für die relative Häufigkeit von Erkrankungen zeigten sich bei den Kindern kaum. Die Erwachsenen waren zu 99% chronisch krank, und zwar im Durchschnitt neun Jahre lang. Die vorherrschenden Erkrankungen waren Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), wobei die Frauen (20%) doppelt so häufig

Tab. 1: Die häufigsten Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen in homöopathischen Arztpraxen, jeweils differenziert nach Geschlecht.

Krankheit	w	m
Kinder		
Neurodermitis	22%	19%
Infektanfälligkeit	16%	18%
Schlafstörungen	9%	9%
Erwachsene		
Kopfschmerzen	10%	7%
Migräne	10%	3%
Schlafstörungen	8%	9%
Ekzeme	8%	8%
Allerg. Rhinitis	7%	10%

betroffen waren wie die Männer (Tab. 1). Die Kopfschmerz-Patienten standen überwiegend im 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Auch bei anderen Krankheiten der Erwachsenen traten geschlechtsspezifische Unterschiede zutage. So litten die männlichen Patienten am häufigsten unter Allergischer Rhinitis und Hypertonie (je 10%). Die erste Anamnese der homöopathischen Ärzte dauerte bei Erwachsenen im Schnitt zwei Stunden, bei Kindern nur 85 Minuten; die kürzere Dauer bei Kindern ergibt sich u.a. aus dem größeren Anteil akuter Erkrankungen (10%), die auch ohne gründliche Anamnese sicher zu diagnostizieren und zu behandeln sind. Während des Beob-

achtungszeitraums von zwei Jahren gab es zwischen Arzt und Patient durchschnittlich acht Kontakte, wobei die telefonischen Kontakte mitgezählt sind.

... und die häufigsten Arzneimittel

Knapp 40% der verordneten homöopathischen Arzneimittel entfielen auf Polychreste. Die folgenden sieben Zubereitungen führen die Verordnungsliste an:

Sepia	7,2%,
Sulfur	6,8%,
Natrium muriaticum	6,4%,
Lycopodium	4,9%,
Carcinosinum	4,7%,
Pulsatilla	4,0%,
Phosphor	3,6%.

Carstens-Stiftung

Die Karl und Veronica Carstens-Stiftung fördert die wissenschaftliche Durchdringung von Naturheilkunde und Homöopathie, um langfristig die Komplementärmedizin in der Forschung und Lehre der Hochschulmedizin zu integrieren. Sie hat auch die hier vorgestellte Studie der Berliner Charité gefördert.

www.carstens-stiftung.de

Bei Kindern spielten zudem Calcium carbonicum, Tuberculinum und Medorrhinum eine größere Rolle. Im Schnitt erhielten die Patienten während der zwei Jahre sieben homöopathische Verordnungen, einschließ-

Zu Ehren Hahnemanns

... fand das Homöopathie-Forum der Interpharm statt, genau an seinem 250. Geburtstag. Warum ihm zu Ehren? Was hat er geleistet, und warum ist er heute immer noch umstritten?

Samuel Hahnemann wurde am 10. April 1755 in Meißen geboren. Nach dem Medizinstudium und praktischer ärztlicher Tätigkeit verlor er aufgrund deprimierender Erfahrungen weitgehend den Glauben an die therapeutischen Möglichkeiten der Medizin. Zeitweise gab er sogar seine Praxis auf, widmete sich der Fachschriftstellerei und befasste sich dabei auch gründlich mit der Pharmazie („Apotheker-Lexikon“).

Bei der Prüfung der Wirkung von Arzneistoffen, die er im Selbstversuch durchführte, entdeckte Hahnemann 1790 das Simile-Prinzip, das heißt: Arzneistoffe, die beim gesunden Menschen Krankheitssymptome hervorrufen, wirken bei Patienten, die so ähnliche Symptome aufweisen, als Heilmittel. Kurz: Ähnliches heilt Ähnliches, was Hahnemann als Aufforderung an den Arzt so formulierte: Ähnliches soll mit Ähnlichem geheilt werden. In direktem Zusammenhang mit dem Simile-Prinzip steht die zweite Säule der Homöopathie: die Arzneimittelprüfung am Gesunden, das heißt, dass die spezifische Heilkraft eines Arzneistoffs – das Arzneimittelbild – offenbar wird, wenn ein gesunder Proband diesen Arzneistoff einnimmt. Später fügte Hahnemann als dritte Säule seiner Lehre die Potenzierung der Arzneistoffe durch Verschütteln oder Verreiben hinzu. Dies ist seine originellste Leistung, denn das Simile-Prinzip findet sich vor ihm auch schon im Gedankengut anderer Mediziner, wenn auch nicht in dieser Konsequenz.

Es war nicht Hahnemanns Absicht, ein alternatives Heilverfahren zu begründen, vielmehr wollte er die Medizin seiner Zeit, an der er fast verzweifelt war, von Grund auf reformieren. Er bezeichnete sich als „Luther der Medizin“, was insofern treffend ist, als Luther mit seiner Reformation auch keine neue Konfession gründen wollte. Hahnemann verstand „Reformation“ aber nicht in dem Sinne, dass es gelte, eine verfälschte medizinische Lehre in ihrer Ursprünglichkeit wiederherzustellen, sondern als Befreiung von überholten Traditionen. Ihm schwebte eine moderne, fortschrittliche Medizin vor, die sich vor allem auf empirische Befunde stützt.

Die Zeitumstände für Hahnemanns Bestrebungen waren nicht ungünstig, denn im frühen 19. Jahrhundert bildete sich ein neuer Arzttyp heraus: der Kliniker, der die Behandlung der Patienten im Krankenhaus systematisch dokumentiert, durch Vergleich einzelner Fälle Krankheitsbilder definiert und revidiert und nach Möglichkeit die jeweils indizierte Therapie optimiert. Man kann Hahnemann wegen seiner peniblen Arzneimittelprüfungen sogar als einen Wegbereiter der klinischen Pharmakologie bezeichnen, und es ist kein Zufall, dass es homöopathische Ärzte waren, die 1835 die allererste Doppelblindstudie zur klinischen Prüfung eines Arzneimittels durchführten. Doch auch die meisten reformfreudigen Ärzte lehnten Hahnemann ab, weil sie seine Theorie der Potenzierung von Arzneistoffen nicht anerkannten. Sie sahen in homöopathischen Zubereitungen schlicht „Verdünnungen“, die aufgrund fehlender Arzneisubstanzen gar nicht wirken können.

Auch heutzutage ist der Wirkmechanismus von Homöopathika ungeklärt – trotz mancher naturwissenschaftlich fundierter Experimente. Ihre Wirksamkeit ist jedoch in zahlreichen Studien nachgewiesen worden. W. Caesar



Foto: anaesthesia.com

Samuel Hahnemann (1755–1843), Begründer der Homöopathie.

Die Charité-Studie

Die von der Berliner Charité durchgeführte „Verlaufsbeobachtung bei Patienten in der homöopathischen Arztpraxis“ dauerte von 1997 bis 2004. Es nahmen 103 Arztpraxen und 3981 fortlaufend rekrutierte Patienten, darunter 1130 Kinder, daran teil. Die Patienten, von denen 98% chronisch krank waren, wurden jeweils zwei Jahre lang beobachtet. Zu vier festgesetzten Zeitpunkten, nämlich bei Beginn der Behandlung, nach drei Monaten, nach einem Jahr und nach zwei Jahren, fand eine Diagnose statt und wurde die Therapie gegebenenfalls revidiert. Arzt und Patient haben an diesen Zeitpunkten unabhängig voneinander die gesundheitliche Lage des Patienten anhand von Zahlenskalen bewertet. Die Auswertung der Studie ist noch im Gange, wichtige Teilergebnisse liegen jedoch schon vor. Info: www.charite.de/epidemiologie, weiter über „Projekte“, „Komplementärmedizin“.

lich Wiederholungen. Fast alle Patienten nahmen aufgrund der vorhergegangenen nicht-homöopathischen Behandlung auch konventionelle Medikamente. Diese wurden zwar nach Bedarf weiter verordnet, doch kam es im Laufe der Behandlung zu einer hochsignifikanten Abnahme.

Therapeutische Erfolge schnell und nachhaltig

Der gesundheitliche Zustand der Patienten besserte sich während der zweijährigen Beobachtungszeit hochsignifikant. Die Heil-

erfolge waren während der ersten drei Monate am größten, sie setzen sich aber kontinuierlich fort. Die Beurteilungen von Arzt und Patient stimmten bei den ersten drei Erhebungszeitpunkten im statistischen Mittel fast genau überein, beim letzten Zeitpunkt beurteilten die Ärzte die Patienten etwas günstiger als diese sich selbst. Es bleibt abzuwarten, welche Wirkung die Publikation dieser Studie auf die Fachöffentlichkeit sowie auf die Gesundheitspolitiker haben wird. ←

cae

SCHLAFSTÖRUNGEN

Hilfe bei Überreizung, Stress und Kummer

→ Einige akute Erkrankungen und Befindlichkeitsstörungen kann der Patient ohne ärztliche Konsultation behandeln und dabei auch bewährte Mittel der Homöopathie einsetzen. Welche Homöopathika bei welchen Personen mit welchen Formen von Schlafstörungen in akuten Krisensituationen indiziert sind, erläuterte der in Hamburg praktizierende homöopathische Arzt Dr. Mirko Berger.

Der Patient ist Teil der Krankheitsursache

Ein Krankheitsauslöser an sich reicht meistens nicht aus, um einen Menschen krank zu machen. Entscheidend ist vielmehr, wie der attackierte Mensch beschaffen ist. Seine jeweiligen Modalitäten relativieren die Aggressivität des Krankheitsauslö-

sers, und sie sind auch der Ansatzpunkt für die Therapie. Um die höchst individuellen Modalitäten zu ergründen, benötigt der Homöopath bei Patienten mit chronischen Erkrankungen sehr viel Zeit für die Erstanamnese, nach Bergers Erfahrungen ein bis zwei Stunden. Bei akuten Gesundheitsstörungen ist die Diagnose jedoch leichter zu stel-

len, sodass auch Personen ohne homöopathische Fachausbildung, z. B. Apotheker, anhand gezielter Fragen an den Patienten herausfinden können, welches homöopathische Arzneimittel bei ihm sinnvoll eingesetzt werden kann. Als Standardpotenz empfahl Berger die D12, in Ausnahmefällen die D6.

Seelischer Zustand entscheidend

Den akuten Schlafstörungen liegt kein organisches Leiden zugrunde, sie sind psychisch bedingt. Bei ihrer Genese spielen sowohl die Veranlagung und die Lebenseinstellung des Menschen als auch seine aktuellen Erlebnisse und Konfrontationen eine Rolle. Nach diesen individuellen Besonderheiten richtet sich die Auswahl des Arzneimittels:

- Coffea ist ein Homöopathikum, das sich jeder Laie leicht merken kann, denn es ist bei Patienten mit solchen Zuständen indiziert, wie sie ein übermäßiger Genuss von Kaffee hervorruft. Die Patienten kommen nicht zur Ruhe, weil sie durch eine erhöhte Sensibilität der Sinne von Reizen überflutet werden und ihnen ständig neue Gedanken durch den Kopf gehen; dieser Zustand wird oft durch freudige Überraschungen ausgelöst.



Foto: Lichtwer

SEELISCHE BELASTUNGEN Bei ihrer Bewältigung helfen individuell ausgewählte Homöopathika.



Foto: DAK/Wigger

BEI KINDERN sind Schlafstörungen meistens vorübergehende Ereignisse. Gezielt eingesetzte Homöopathika beschleunigen die Normalisierung des Schlafes.

- Chamomilla ist das Mittel der Wahl bei reizbaren und zugleich unleidlichen Kindern, ein Zustand, der typisch während des Zahnens ist und deshalb auch länger anhalten kann.
- Nux vomica löst die Anspannung infolge von Stress. Der typische Patient ist sehr ehrgeizig und fleißig; er schläft zwar abends wegen Erschöpfung schnell ein, wacht aber früh am Morgen, z. B. um vier Uhr, auf und kann dann nicht mehr einschlafen, obwohl er unausgeschlafen ist. Schweres Essen und Alkoholenuss am Abend verstärken die Symptomatik und sind deshalb zu vermeiden.
- Aurum metallicum ist bei Personen indiziert, die ebenfalls sehr ehrgeizig sind, aber we-

gen ihres übermäßigen Verantwortungsbewusstseins oder aus Sorge um ihre eigene Position melancholisch und depressiv sind und im Extremfall an Selbstmord denken. Wenn der Zustand länger anhält, sollten sich diese Personen – wie alle Patienten mit chronischen Erkrankungen – einem Arzt vorstellen, auch deshalb, weil sie typischerweise zu Herzkrankheiten, Rheuma und anderen Autoimmunerkrankungen neigen.

- Aconitum ist das Mittel der Wahl für Personen, die ein Unglück oder einen großen Schreck erlebt haben, von plötzlicher großer Angst gequält werden und sich gleichsam in einem Schockzustand befinden.
- Gelsemium vertreibt die Schlaflosigkeit bei Nervosität und erhöhtem Puls aufgrund wichtiger bevorstehender Ereignisse, also bei Personen, die unter Prüfungsangst und Lampenfieber leiden.
- Argentum nitricum ist für ähnliche Fälle wie Gelsemium indiziert, doch leiden die Patienten zusätzlich unter gastrointestinalen Beschwerden wie Aufstoßen, Diarrhö und Flatulenz.
- Cocculus hilft Personen, deren Schlafrhythmus durch wiederholte zu große körperliche Anstrengungen oder durch willkürlich veränderte Schlafzeiten (Schichtarbeiter, Fernreisen) durcheinander geraten ist.
- Tabacum ähnelt dem Indikationsmuster von Cocculus, doch leiden die Patienten stärker unter Schwindelgefühl

und Übelkeit, also unter Symptomen, die sich beim ersten Rauchen einer Zigarette gewöhnlich einstellen.

- Ignatia ist bei seelischem Kummer und seinen somatischen Folgeerscheinungen das Mittel schlechthin; es verhilft deshalb auch Personen, die wegen schwerer Enttäuschungen ins Grübeln geraten sind und auch nach dem Zubettgehen nicht abschalten können, wieder zu einem befriedigenden Schlaf.

Mittel nach Besserung absetzen

Homöopathische Arzneimittel greifen regulierend in den Organismus ein – Berger verwendete den Ausdruck „kybernetische Therapie“. Bei akuten Störungen spiegelt sich ihr Heilerfolg unmittelbar in der Symptomatik wider. Nach Verschwinden der Symptome sollte der Patient das Mittel nicht weiter anwenden. ←

cae

ihre MEINUNG ZUR INTERPHARM



„Ich komme aus der Pharmaindustrie und wir haben täglich mit Onkologie zu tun – insofern haben mir die Vorträge sehr gut gefallen. Lediglich die Diskussion um die Orthomolekulare Medizin war mir zu wenig kontrovers: Ich hätte mir gewünscht, lieber ein Thema genauer zu untersuchen und beispielsweise die Gabe von Selen unter pro- und contra-Aspekten abzuhandeln.“

Eva Maria Schöning

Buchtipps

Homöopathie

Besonders erfolgreich wirkt die Homöopathie als Regulationstherapie bei Kindern, so dass gerade Mütter sich mit dieser Behandlungsmethode beschäftigen. Dieser Ratgeber vertieft Wissen über die Homöopathie, gibt Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis weiter und zeigt Wege zur Gesundheit auf. Schwerpunkte sind die „homöopathische Hausapotheke“ sowie übersichtliche Tabellen, die den Einsatz des „richtigen“ Mittels leicht machen. Wichtig: Mittel für Kinder und Schwangere sind besonders gekennzeichnet.



Homöopathie für die ganze Familie. Wiesenauer, Markus/Boes, Annette, 288 Seiten, durchgehend farbig, kartoniert. S. Hirzel Verlag GmbH & Co, 6. Auflage 2004, Euro 19,90, ISBN 3-7776-0981-1

HOMÖOPATHISCHE SCHMERZTHERAPIE

Von Rhus tox bis Paloondo

→ Schmerzen sind Begleiterscheinungen unterschiedlicher Erkrankungen und müssen aufgrund ihrer Genese differenziert behandelt werden. Die Homöopathie hat insbesondere bei Schmerzen in Skelett, Muskeln und Gelenken, in den peripheren Nerven, bei Verletzungen und auch bei Menstruationsbeschwerden Erfolge, wie Dr. Markus Wiesenauer, in Weinstadt bei Stuttgart praktizierender Arzt und Autor mehrerer Fach- und Sachbücher über Homöopathie, ausführte.



CHRONISCHE SCHMERZEN lassen sich durch homöopathische Arzneimittel lindern, so Markus Wiesenauer.

Im Unterschied zu Mirko Berger bevorzugt Wiesenauer bei den meisten Homöopathika die Potenz D6. Entsprechend dem Motto „Wer heilt, hat recht“ ließ er jedoch auch andere Potenzen gelten.

Bienenstich gegen stechende Schmerzen

Nach der Logik der Homöopathie muss ein Stoff, der Schmerzen verursacht, Schmerzen lindern, wenn er gemäß den Regeln Hahnemanns potenziert worden ist. Ein Musterbeispiel dafür ist Apis mellifica, eine homöopathische Zubereitung aus der ganzen Honigbiene einschließlich des Bienengiftes. Sie wird bei stechenden Schmerzen

der Gelenke, z. B. infolge einer Deformität des Grundgelenks der großen Zehe (Hallux valgus), eingesetzt.

Zur Behandlung von Muskelverspannungen, die eine Hauptursache für Rückenschmerzen sind, spielt Rhus toxicodendron – neben Dulcamara – eine große Rolle.

Bei extremen Rückenschmerzen, wenn die Patienten sich kaum noch bewegen können, kann Bryonia indiziert sein, oder aber Paloondo, eine relativ neue homöopathische Arznei. Wenn die Schmerzen nach dreiwöchiger Behandlung nicht verschwunden sind, ist dennoch das Präparat abzusetzen und drei Wochen lang Calcium phosphoricum zu geben; erst danach wird die Therapie für weitere drei Wochen mit Bryonia oder Paloondo fortgesetzt.

Wenn die Verspannungen vor allem die Halswirbelsäule betreffen, bietet Lachnanthes oft Linderung, eine Arznei, die nicht mit der häufiger verwendeten Lachesis verwechselt werden darf. Bei sehr plötzlich auftretenden Schmerzen im Nacken oder in den Schultern kann Aconitum, das generell für plötzlich aufgetretene Störungen indiziert ist, hilfreich sein.

„Nicht entweder oder, sondern sowohl als auch: Konventionelle und homöopathische Pharmakotherapie lassen sich gut miteinander kombinieren.“

Dr. Markus Wiesenauer

Calcium gegen Osteoporose

Das bereits genannte Calcium phosphoricum steigert die Resorption und Verwertung von Calcium und damit die Regeneration des Knochens und ist folglich zur Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose geeignet. Es lindert auch die bei Kindern zeitweise auftretenden

„Beraten Sie Ihre Kunden über Homöopathie, aber missionieren Sie nicht!“

Dr. Markus Wiesenauer

Wachstumsschmerzen und bessert sogar das klinische Bild von Patienten mit der unheilbaren Glasknochenkrankheit (Osteogenesis imperfecta).

Wenn die Osteoporose bei älteren Patienten bereits in ein fortgeschrittenes Stadium getreten ist, sollte statt Calcium Strontium carbonicum gegeben werden.

Bei besonders heftigen Schmerzen der Wirbelsäule, auch bei Bandscheibenvorfall, empfiehlt Wiesenauer Calcium fluoratum, das der Patient im Wechsel mit Rhus toxicodendron nehmen soll.

Bei Verletzungen: mehr als Arnica

Das homöopathische Standardmittel zur Behandlung stumpfer Verletzungen mit Bluterguss, Schmerz und Schwellung ist Arnica. Je nach Art der Verletzung können jedoch vorrangig andere Präparate in Frage kommen oder sind andere Präparate mit Arnica zu kombinieren, so z. B. Hypericum, wenn (auch) Nervengewebe verletzt worden ist.

Hypericum lindert übrigens auch die Schmerzen beim Karpaltunnelsyndrom, das kausal nur durch eine chirurgische Operation zu kurieren ist. Wenn eine solche Operation aus persönlichen Gründen nicht in Frage kommt, bietet Hypericum D6 eine Alternative.

Bei Bänderriss und Prellung von Knochengewebe empfiehlt Wiesenauer Ruta, bei Knochenbrü-



Foto: DAK

KOPFSCHMERZEN können sehr verschiedene Ursachen haben. Hier ist von einer Selbstmedikation abzuraten.

chen zur Anregung des Knochenwachstums *Symphytum* und zu dessen weiterer Stimulation das bereits erwähnte *Calcium phosphoricum*.

Menstruationsbeschwerden

Magnesium phosphoricum D6 ist laut Wiesenauer ein hervorragendes Mittel zur Linderung von krampfartigen Schmerzen während der Menstruation; da es identisch mit dem Schüßler-Salz Nr. 7 ist, nennen Insider es auch die „heiße 7“.

Wenn, wie bei der Menstruation oder den muskuloskelettalen Beschwerden, die Ursache der

Schmerzen bekannt ist, können sie in der Selbstmedikation behandelt werden. Durch Homöopathika lassen sich zwar chronische Schmerzen nicht sicher beseitigen, aber erfahrungsgemäß

ermöglicht ihr Einsatz eine erhebliche Reduktion synthetischer Analgetika. Insofern entlasten sie auch den Etat des Patienten bzw. seiner Krankenversicherung. ← cae

HOMÖOPATHIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Simplify Hahnemann

→ Während der Schwangerschaft ist ein besonders sensibler Umgang mit Arzneimitteln gefordert. Viele werdende Mütter fragen deshalb nach homöopathischen Arzneimitteln. Aber auch Hebammen bedienen sich während der Entbindung zunehmend des Hahnemann'schen Repertoires. Sehr zum Nutzen der Gebärenden. Dr. Markus Wiesenauer gab konkrete Hinweise, wie Homöopathie während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett gezielt eingesetzt werden kann.

Die klassische homöopathische Anamnese, die im Regelfall mindestens zwei Stunden dauert, ist die Basis einer homöopathischen Behandlung. Oft genügen aber schon zwei, drei gezielte Fragen, so Wiesenauer, um das richtige Homöopathikum für bestimmte Beschwerden zu finden. Er betonte allerdings, dass diese kurze Anamnese nur für Symptome gilt, die ohnehin im Rahmen der Selbstmedikation zu behandeln sind. „Eine Schwangere mit Morbus Crohn sollte sich von einem homöopathischen Arzt beraten lassen.“ Und: Bei Risikoschwangerschaften sollten in der Apotheke grundsätzlich keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

Homöopathie nicht monoman betrachten

Eingesetzt werden die Homöopathika als Globuli (in der Regel 3 × 5 pro Tag) in niedrigen Potenzen wie D6 oder D12.

„Dann haben sie, sachgerecht angewendet, praktisch keine Nebenwirkungen“, so Wiesenauer. Der Genuss von Kaffee führt bei diesen Niedrigpotenzen aus seiner Sicht kaum zu einer Abschwächung der Wirkung. Grundsätzlich sollten die Homöopathika reduziert oder weggelassen werden, wenn sich die Beschwerden bessern. Bei einer Dauertherapie ist zur Reizregulierung eine Intervalltherapie empfehlenswert, wobei jeweils nach dreiwöchiger Behandlung eine Woche ausgesetzt werden sollte. Wiesenauer wies zudem darauf hin, dass die Therapie mit Homöopathika nicht monoman betrachtet werden dürfe. „Sie kann selbstverständlich auch zusätzlich zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln gegeben werden.“ Ebenfalls wichtig: Die homöopathische Therapie sollte immer auf das im Vordergrund stehende Krankheitsbild abzielen. Erbrechen, Venenschwäche und Erkältung gleichzeitig homöopathisch zu behandeln, schlägt fehl.

Buchtipps

Kleine Dosis – große Wirkung!

Starke körperliche Unruhe? Verstopfte Nase oder beißender Fließschnupfen? Morgendliches Erbrechen in der Schwangerschaft oder ständige Übelkeit? Die Homöopathie erfordert eine differenzierte Arzneimittelauswahl: Teil I führt über die Beschwerden mit detaillierter Beschreibung der Symptome zur richtigen Arznei, Teil II stellt die homöopathischen Mittel vor und gibt wichtige Hinweise zu ihrer Anwendung und Auswahl. Lassen Sie sich unterstützen von diesem kleinen Helfer – handlich, kompakt, praxisnah!

Homöopathie für die Kitteltasche. Eisele, Matthias/Friese, Karl-Heinz/Notter, Gisela/Schlumpberger, Anette 344 Seiten, kartoniert. Deutscher Apotheker Verlag Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co., 2. Auflage 2004, Euro 18,00, ISBN 3-7692-3311-5

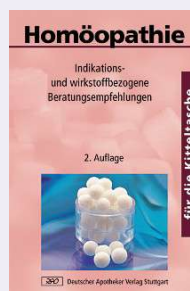




Foto: Eurocom

MEHR LEBENSQUALITÄT FÜR SCHWANGERE
Bewährte homöopathische Präparate lindern die typischen Beschwerden während der Schwangerschaft.

Schwangerschaftserbrechen: Sepia als therapeutisches Goldkörnchen

Zu den häufigsten Beschwerden während der Frühschwangerschaft gehören Übelkeit und Erbrechen. Dann ist Sepia ein „therapeutisches Goldkörnchen“. Es bietet sich an, wenn schon der Gedanke an Essen, oder noch schlimmer der Geruch die Übelkeit hervorruft. Colchicum D12 eignet sich ebenso bei diesen Leitsymptomen. Wiesenauer empfahl es, wenn die ein- bis zweiwöchige Behandlung mit Sepia D12 nicht anschlägt. Als „das“ Mittel gegen Sodbrennen und saures Aufstoßen, auch außerhalb der Schwangerschaft,

Homöopathie während der Geburt

Hebammen greifen zunehmend zu Homöopathika. Wiesenauer gab deshalb auch einen kurzen Überblick über das, was sich schon kurz vor der Geburt und im Kreißsaal homöopathisch machen lässt. Zur allgemeinen Geburtsvorbereitung kann etwa vier bis sechs Wochen vor dem errechneten Termin Pulsatilla D12 gegeben werden. Allgemein zur Geburtseinleitung wird zu Cimicifuga gegriffen, in ganz niedrigen Potenzen von D1 bis D3. Während der Entbindung kann Gelsemium D6 die Erweiterung des Muttermundes unterstützen und die Eröffnungsphase so günstig beeinflussen. Es wird dann in kurzen Abständen, etwa alle 15 bis 30 Minuten gegeben. Eines der großen Schmerzmittel in der Homöopathie, nämlich Chamomilla, kann auch während der Entbindung den Wehenschmerz reduzieren. Laut Wiesenauer lässt sich einer Studie zufolge der Einsatz der Periduralanästhesie dadurch deutlich reduzieren.

bezeichnete Wiesenauer Robinia D6. Nux vomica bietet sich bei gastrointestinalen Nebenwirkungen an. Zur Reduktion unerwünschter Wirkungen einer Antibiotikatherapie kann Okoubaka D3 erfolgreich eingesetzt werden. Wadenkrämpfe lassen sich mit Cuprum behandeln, das es nicht als Globuli, sondern nur in Form von Tabletten gibt. Bei Ischialgien bietet sich Rhus toxicodendron an.

Wenn werdende Väter in die Knie gehen: Veratrum album

Gerade im ersten Schwangerschaftsdrittel leiden viele Frauen unter orthostatischen Beschwerden. Für sie, oder auch für Teenies mit Kreislaufproblemen, ist für die Langzeitstabilisierung Haploppapus D3 das Homöopathikum der Wahl. Für die Akuttherapie, im Übrigen auch für „werdende Väter im Kreißsaal“, bietet sich dagegen Veratrum album D6 an.

Zur Stärkung des Bindegewebes sowie zur Prävention und Behandlung von Hämorrhoiden und Venenerkrankungen kann Aesculus D6 zum Zuge kommen, eventuell kombiniert mit Calcium fluoratum.

Unterstützung im Wochenbett

Im Wochenbett können Homöopathika die Rückbildung der Gebärmutter und die Wundheilung begünstigen. Anwendung findet auch hier der homöopathische Top-Seller Arnica montana, der nach Dammschnitt oder Vakuum- bzw. Saugglockenentbindungen eingesetzt wird. Bellis perennis kann die Erholung der Gebärmutter unterstützen. Frisch gebackene Mütter haben häufig auch Schmerzen im Symphysenbereich. Hier kann Symphytum D6, insbesondere in Kombination mit Calcium phosphoricum D1, die Knochenheilung anregen. Zur Behandlung der Kaiserschnittnarbe kann



GLOSSE

Ahrens-Medaille

Auf der Interpharm Hamburg ging das Gerücht, der Bundesverband der AOK wolle eine Verdienstmedaille stiften und mit ihr Persönlichkeiten des Gesundheitswesens auszeichnen, die durch ihr Engagement den Krankenversicherungen Kosten erspart haben. Hoffnungen auf die nach dem AOK-Vorstandsvorsitzenden Ahrens zu benennende Medaille können sich – auch das war auf der Interpharm aus

verlässlicher Quelle zu erfahren – insbesondere homöopathische Ärzte machen, weil sie chronisch kranke Patienten vergleichsweise erfolgreich und kostengünstig behandeln, und dies ohne den organisatorischen Aufwand irgendwelcher DMPs. Es wird gemunkelt, dass es für Homöopathen eine Sonderanfertigung der Ahrens-Medaille geben wird, in der das Gold homöopathisch po-

tenziert ist, beispielsweise als Aurum metallicum D12. Der Wert der Medaille, der ja nicht in dem Materialwert des Goldes, sondern in der damit verbundenen Botschaft liegt, würde dadurch enorm steigen. Derzeit bemühe man sich, die Medaille mit dem homöopathisch veredelten Edelmetall so zu gestalten, dass sie auch auf uneingeweihte Personen einen respektablen Eindruck macht. W. Caesar

akut Staphisagria D6 eingesetzt werden. Langfristig ist Silicea D12 günstig. „Das“ Schmerzmittel bei Narben ist laut Wiesenauer Hypericum D6, unterstützt durch Johanniskrautöl. ←
bf

 IHRE MEINUNG
ZUR INTERPHARM



„ Ich bin Diplom-Chemikerin und Apothekerin und mir hat insbesondere das Streitgespräch um die Orthomolekulare Medizin gefallen. Die Gegenmeinung zu Herrn Gröber fand ich ein wenig dürftig, als es zu dem Schwerpunkt des Einsatzes der Orthomolekularen Medizin in der Krebstherapie kam. Ich arbeite schon jahrelang mit der Haaranalytik und habe festgestellt, dass alle Krebspatienten ungenügend mit Selen versorgt waren. Außerdem bin ich davon überzeugt, dass kaum jemand täglich fünf verschiedene Vitamine zu sich nimmt. Und bedingt durch die langen Anfahrtswege in die Supermärkte, glaube ich sowieso, dass sich Folsäure, Vitamin C & Co. bis zur Ankunft längst aus dem Gemüse verabschiedet haben. Leider kann ich die Veranstaltung nicht in Gänze besuchen, da ich am Wochenende Notdienst habe. Aber Gott sei Dank gibt es die DVDs, die ich mir besorgen und dann in Ruhe alles nacharbeiten werde. “

Maria Schwab

HORMONELLE KONTRAZEPTIVA

Beratung bei Anwendungsfehlern wichtig

→ Seit im Jahre 1961 mit Anovlar® das erste hormonelle Kontrazeptivum auf den Markt kam, ist die Zahl der Verwenderinnen der so genannten Pille rasant angestiegen. Gegenwärtig nehmen in Deutschland schätzungsweise fünf Millionen Frauen hormonelle Kontrazeptiva ein. Mit der Einführung neuer Applikationssysteme hat sich die Palette der Verhütungsmöglichkeiten erweitert, damit ist auch der Beratungsbedarf der Verwenderinnen angestiegen, wie Dr. Christa Reiber und Karin Meisenbacher an praktischen Beispielen zeigten.

Die kombinierten oralen Kontrazeptiva gelten als sehr zuverlässig (Pearl-Index der Mikropille: 0,2 bis 0,5). Beratungsbedarf besteht dann, wenn ein oder mehrere Dragees vergessen wurden.



WAS GIBT ES NOCH? Die Palette der Verhütungsmöglichkeiten ist größer geworden, erklärte Christa Reiber.

Pille vergessen – was tun?

Hierbei werden prinzipiell zwei Methoden empfohlen: Die so genannte „Nummer-sicher-Methode“ (in älteren Gebrauchsinformationen enthalten) und das „abgestufte Verfahren“. Bei der erstgenannten Methode gilt der Grundsatz, dass eine Einnahme innerhalb von zwölf Stunden nachgeholt werden kann, das heißt wenn der Abstand zur letzten Pille unter 36 Stunden liegt. Bei einem Abstand von mehr als 36 Stunden ist der Empfängnischutz nicht mehr gewährleistet, daher ist für den restlichen Zy-

klus zusätzliche Kontrazeption notwendig. Die Einnahme sollte unter Auslassung des oder der vergessenen Dragees fortgesetzt werden, um eine sofortige Entzugsblutung zu vermeiden. Beim „abgestuften Verfahren“ (in neueren Gebrauchsinformationen empfohlen, z. B. Valette®, Petibelle®, TriNovum®) hängt das Vorgehen davon ab, an welchem Zyklustag die Einnahme vergessen wurde und ob Geschlechtsverkehr stattgefunden hat oder nicht. Empfehlenswert ist in jedem Fall ein Nachlesen in den entsprechenden Gebrauchsinformationen, da diese einer permanenten Aktualisierung unterworfen sind. Treten unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva Erbrechen und/oder Durchfall auf, so ist innerhalb von sechs bis zwölf Stunden ein weiteres Dragee



PILLE VERGESSEN? Karin Meisenbacher gab Tipps für die Beratung verunsicherter Frauen.

(gegebenenfalls aus der neuen Packung) einzunehmen, wenn die Symptome drei bis vier Stunden nach Einnahme aufgetreten sind. Die restlichen Dragees werden dann wie gewohnt eingenommen. Bei wiederholtem Erbrechen und/oder länger andauernden Durchfällen sind zusätzliche Verhütungsmaßnahmen notwendig.

Problembehandlung bei neuen Applikationssystemen

Auch beim neuartigen Hormonring (NuvaRing®), bei dem die Estrogen-Gestagen-Dosis nicht oral, sondern vaginal appliziert wird, kann es zu Problemen kommen, z. B. wenn der Ring

Fallbeispiel „Pille auf Reisen“

Kontrazeptivum: Valette®

Einnahmezeitpunkt: 22 Uhr
Reise: Frankfurt/Main – San Francisco
Abflug: Montag, 10 Uhr MEZ
Reisedauer: 12 h
Zeitverschiebung: –9 h
Ankunft: 22 Uhr MEZ, 13 Uhr Ortszeit

Berechnung:

Zeit zwischen letzter Pille und Abflug: 12 h
Flugzeit: 12 h
Zeit zwischen Landung und nächster Pille: 9 h
Summe: 33 h

Die Zeitdifferenz liegt unter 36 Stunden und damit innerhalb des Toleranzbereichs von zwölf Stunden. Da jedoch bei Zeitverschiebungen ab acht Stunden die Einnahme einer „Zwischenpille“ empfohlen wird, ist der Kundin in diesem Fall zu raten, ca. zwölf Stunden nach Abflug eine solche einzunehmen.

ausgestoßen oder versehentlich entfernt wurde. Befand sich der Ring weniger als drei Stunden außerhalb des Körpers der Frau, bleibt der Empfängnischutz erhalten, sofern er anschließend für mindestens 24 Stunden eingelegt bleibt. Bei einer Wartezeit von mehr als drei Stunden ist eine zusätzliche Verhütung solange notwendig, bis der Ring sieben Tage ohne Unterbrechung angewendet wurde. Beim Hormonpflaster Evra®, dem ersten transdermalen hormonellen Kontrazeptivum, kann es dazu kommen, dass sich das Pflaster ganz oder teilweise ablöst. Die kontrazeptive Wirkung bleibt nur dann erhalten, wenn das Problem innerhalb von 24 Stunden erkannt und ein neues Pflaster geklebt bzw. das alte (nur falls es noch haftet!) wieder befestigt wird. Beträgt der Zeitraum mehr als 24 Stunden oder ist er unbekannt, muss ein neues Pflaster geklebt und ein neuer Vier-Wochen-Zyklus begonnen werden, wobei in den ersten Wochen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen notwendig sind.

Pille auf Reisen

Häufig besteht vor einer geplanten Urlaubs- oder Dienstreise in



Foto: Organon

MODERNE APPLIKATIONSSYSTEME Neben der klassischen „Pille“ gibt es heute viele unterschiedliche Möglichkeiten zur Empfängnisverhütung.

IHRE MEINUNG
ZUR INTERPHARM



„Besonders gut hat mir die Veranstaltung gefallen, bei der es darum ging, was wir von anderen Ländern lernen können. Ich finde es toll, ausländische, englischsprachige Referenten einzuladen, von denen wir tatsächlich noch etwas lernen können. Generell finde ich das Thema Krebs sehr interessant, zumal ich in einer Apotheke arbeite, die auch Krankenhausversorgung betreibt und wir folglich auch mit Krebspatienten zu tun haben.“

Robert Herold

Länder mit Zeitverschiebung erhöhter Beratungsbedarf bezüglich des eventuellen neuen Einnahmezeitpunktes der Pille. In diesem Fall sollte in der Beratung in Ruhe und individuell über die Vorgehensweise entschieden werden, wobei die Reisedauer, das Reiseziel, die Zeitverschiebung und der bisherige Einnahmezeitpunkt in die Entscheidung einfließen. Bei einem Zeitunterschied von mehr als acht Stunden wird bei den meisten oralen Kontrazeptiva empfohlen, zwölf Stunden nach Einnahme der letzten Pille eine „Zwischenpille“ (siehe Kasten) einzunehmen. ← cb

MIKRONÄHRSTOFFE UND ARZNEIMITTEL

Beratung zu Interaktionen ist wichtig

→ Wird derzeit allerorten propagiert, dass sich die zukunftsfähige Apotheke nicht nur an Kranke, sondern auch an gesunde Menschen wenden soll, so stellt sich im Zusammenhang mit Mikronährstoffen die Frage, ob „Neue Chancen durch Mikronährstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und balanzierten Diäten“ entstehen. Der Referent der gleichnamigen Interpharm-Veranstaltung, Apotheker Uwe Gröber, ließ keinen Zweifel aufkommen, dass er entsprechende Chancen sieht.

Allerdings musste er gleich zu Beginn des Seminars einräumen, dass der Apotheker in Sachen Mikronährstoffe längst in direkter Konkurrenz zu den Ärzten steht: So werden mittlerweile in vielen Arztpraxen nach Beratungsgesprächen vor Ort Mikronährstoffpräparate verkauft.

Unterschiedliche Ansprüche

Generell gilt es, sich die Unterschiede zwischen einem Nahrungsergänzungsmittel und ergänzenden balanzierten Diäten klar zu machen. Kann ersteres gesunden Personen zur Ergänzung der Ernährung für eine gesundheitsbewusste Lebensweise verabreicht werden, so sind die balanzierten Diäten wesentlich zielgerichteter: Sie dienen der diätetischen Behandlung eines

Krankheitsbildes, von dem nachgewiesen sein muss, dass eine Ernährungstherapie einen gesundheitlichen Nutzen erbringt, z. B. bei Osteoporose, Immundefizite oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Hersteller derartiger Präparate muss indikationsbezogene Aussagen treffen und Evidence-basierte Daten liefern.

Pharmakodynamische ...

Grundsätzlich müssen bei der Gabe von Mikronährstoffen mögliche Interaktionen mit Arzneimitteln bedacht werden – ein Umstand, der ein breites Beratungssegment für die Apotheke öffnet. Gröber erklärte anhand verschiedener Beispiele, welche Interaktionen auftreten können und worauf es zu achten gilt. Er ging zunächst auf pharmakody-



Foto: Phoenix Pharmahandel

BERATUNGSGESPRÄCH Nahrungsergänzungsmittel sollten in der Regel nicht ohne ein solches abgegeben werden.

namische Wechselwirkungen ein. Derartige Interaktionen können sich sowohl im Sinn einer antagonistischen als auch einer synergistischen Reaktion äußern. So wirken verschiedene Arzneimittel dem Vitamin- und Mineralstoffwechsel entgegen. Beispielsweise wirkt:

- Methotrexat als Folsäure-Antagonist,
- Phenprocoumon als Vitamin-K-Antagonist, sowie



EINE CHANCE für die Apotheke sieht Uwe Gröber im Segment Nahrungsergänzung.

- Isoniazid und Niacin als Vitamin-B₆-Antagonisten. Synergistische pharmakodynamische Effekte sind bei gleichzeitiger Gabe von:
 - NSAIDs und Vitamin E,
 - Antirheumatika und Omega-3-Fettsäuren, sowie
 - Antihypertonika und Vitamin C zu erwarten.

... und -kinetische Effekte beachten

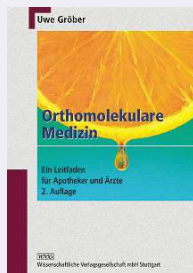
Neben pharmakodynamischen Interaktionen spielen auch pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Mikronährstoffen und Arzneimitteln für die Beratung eine wichtige Rolle. Als Beispiel hierfür nannte Gröber das Antazidum Omeprazol, das sich auf die Pharmakokinetik von Vitamin B₁₂ negativ auswirkt. Omeprazol bewirkt im Magen eine pH-Wert-Verschiebung. Dadurch wird weniger Vitamin B₁₂ aus der R-Protein-Bindung freigesetzt, was sich in einer Herabsetzung der bakteriziden Wirkung im Magensaft



Buchtipps

Orthomolekulare Medizin

Krankheitsprävention statt Reparaturmedizin? Hilft Zink bei Erkältungen? Schützen Antioxidanzien vor dem Altern? Welchen Nutzen haben hohe Selengaben bei Krebs? Der Leitfaden gibt Antworten – übersichtlich, praxistauglich, wissenschaftlich begründet. Und er zeigt, wie Sie mit Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Aminosäuren und essenziellen Fettsäuren Krankheiten wirksam vorbeugen können. Schlagen Sie mit diesem Buch Brücken zwischen Ernährungswissenschaft und Medizin.



Orthomolekulare Medizin. Gröber, Uwe. 338 Seiten, 16 s/w . Abbildungen, 97 s/w Tabellen, Gebunden, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2. Auflage 2002, Euro 42,00, ISBN 3-8047-1927-9

äußert. Als Folge kommt es zu einer verminderten Vitamin-B₁₂-Resorption und die Magenschleimhaut wird anfällig für bakteriellen Befall, z. B. durch *Helicobacter pylori*. Um diesen Nebenwirkungen von Omeprazol vorzubeugen, sollte daher eine regelmäßige Vitamin B₁₂-Substitution empfohlen werden. Gröber nannte als Richtwert die tägliche Gabe von 50 bis 100 µg Vitamin B₁₂ pro Tag.

Synergismen nutzen

Wie sich synergistische Effekte nutzen lassen, erklärte Gröber am Beispiel nicht-steroidale An-

tirheumatika und Vitamin E. Beide hemmen die Cyclooxygenase-2. Aus Untersuchungen geht hervor, dass sich die Acetylsalicylsäure-abhängige Hemmung der Prostaglandin-E₂-Synthese durch gleichzeitige Gabe von Vitamin E von 59 auf 95 Prozent steigern lässt. Sowohl eine Wirkungssteigerung als auch ein Arzneimittelsparereffekt und somit weniger gastrointestinale Nebenwirkungen sind durch gleichzeitige Einnahme von NSAIDs und Vitamin E möglich. Gröber empfahl die Kombination von 500 I.E. Vitamin E pro Tag bei NSAID-Einnahme. ←

für Verwaltungsrecht, Andreas Meisterernst, die unterschiedlichen Definitionen im Hinblick auf das frühere Nebensortiment bzw. die heute geltenden Bestimmungen der apothekenüblichen Waren. Durften früher im Nebensortiment lediglich diätetische Lebensmittel (z. B. Gemüsesäfte, Gewürze etc.) und Stoffe zur Zubereitung von Nahrungsergänzungen sowie Tees in der Apotheke geführt werden, so gelten heute als apothekenübliche Waren:

1. Medizinprodukte;
2. Mittel sowie Gegenstände und Informationsträger, die der Gesundheit von Menschen und Tieren mittelbar oder unmittelbar dienen oder diese fördern;
3. Prüfmittel, Chemikalien, Reagenzien, Laborbedarf;
4. Schädlingsbekämpfungs- und Pflanzenschutzmittel;
5. Mittel zur Aufzucht von Tieren.

Meisterernst wies darauf hin, dass insbesondere bei den Nahrungsergänzungsmitteln bzw.



Foto: ABDA

ZUORDNUNGSPROBLEM Die Unterscheidung zwischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln & Co ist unter juristischen Aspekten teilweise recht kompliziert.

NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL & Co

Vorsicht vor juristischen Nebelkerzen!

→ Gerechtigkeit ist neben der Gesundheit eines der höchsten Güter des Menschen und ist folglich eine äußerst diffizile Angelegenheit. Vollends kompliziert werden juristische Aussagen, wenn sie im Kontext eben jenes höchsten Gutes Gesundheit stehen. Dies wurde auch bei dem Interpharm-Seminar „Nische Nahrungsergänzungsmittel: Fallstricke für Apotheken“ deutlich.

Das grundsätzliche Problem besteht darin, die verschiedenen Warengruppen der Lebensmittel, der diätetischen Lebensmittel, der bilanzierten Diäten, der Nahrungsergänzungsmittel und der Arzneimittel voneinander abzugrenzen. So vermarkten die Herstellern ihre Produkte bei-

spielsweise gerne unter der Rubrik bilanzierte Diäten, da im Gegensatz zu den allgemein dem Wohlbefinden dienlichen Nahrungsergänzungsmitteln den bilanzierten Diäten eine konkrete Indikation zugeordnet wird. Zunächst jedoch zitierte der Rechtsanwalt und Fachanwalt

den bilanzierten Diäten die Abgrenzung zu den allgemeinen Lebensmitteln nicht ganz einfach ist, zumal der Begriff des Lebensmittels „denkbar weit formuliert ist“. Als Lebensmittel

gelten alle Stoffe oder Erzeugnisse, „die dazu bestimmt sind (...) vom Menschen aufgenommen werden“.

Arzneimittel gehören nicht zu der Warengruppe der Lebensmittel und zeichnen sich nach der herkömmlichen Definition in erster Linie dadurch aus, dass sie „zur Heilung oder Verhütung menschlicher Krankheiten“ eingesetzt werden bzw. einer positiven Beeinflussung der „physiologischen Funktionen“ dienen.

Die neue Definition des Arzneimittels hebt zunächst ebenfalls auf die Heilung bzw. Prophylaxe von Krankheiten ab, ist dann jedoch sehr weit gefasst: Als Arzneimittel gelten „Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die (...) einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

Das Zuordnungsproblem

Referent Meisterernst gab an dieser Stelle zu bedenken, dass beispielsweise eine „metabolische Wirkung“ auch durch das Trinken von Wasser erreicht werde und veranschaulichte damit exemplarisch das Kernproblem dieser Unterscheidungsdefinitionen, nämlich die Zuordnung im Zweifelsfall. Der Rechtsanwalt erläuterte, dass in diesem Zusammenhang der Gesetzgeber einen Paradigmenwechsel vollzogen habe: Galt früher im Zweifelsfall „das Regel-/Ausnahmeverhältnis, ist dieses Dogma zugunsten des Sowohl-als-auch-Verhältnisses aufgegeben worden“.

Im Sinne des Verbraucherschutzes ist es beispielsweise den Lebensmittelherstellern untersagt, einem Lebensmittel eine arzneimittelähnlich-heilende Wirkung zuzuschreiben: „Bei einem Produkt handelt es sich (auch) dann um ein Präsentationsarzneimittel, wenn bei einem durchschnittlich informierten Verbraucher auch nur schlüssig, aber mit Gewissheit der Eindruck

entsteht, dass dieses Erzeugnis⁴ als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten diene.“ Besonders problematisch sind zudem die Begriffsbestimmungen bezüglich der Nahrungsergänzungsmittel im Kontext der europäischen Rechtsprechung zu sehen: So gelten beispielsweise Knoblauchkapseln, die in Deutschland den Arzneimitteln zugeordnet werden, beispielsweise in England als Nahrungsergänzungsmittel, die auch außerhalb der Apotheke verkauft werden dürfen (siehe auch Kommentar in AZ Nr. 15 vom 11. April 2005). Derzeit läuft deswegen gegen Deutschland eine Klage der Europäischen Kommission vor dem Europäischen Gerichtshof. Meisterernst problematisierte auch den Begriff der „Dosierbarkeit“, der bei der Definition der Nahrungsergänzungsmittel ein Kriterium darstellt, und fragte: „Ist beispielsweise ein Vitamin-C-Pulver erst dann ein Nahrungsergänzungsmittel, wenn es mit einem Messbecher ausgeliefert wird, oder reichen Angaben, wie etwa: ‚täglich eine Messerspitze einnehmen?‘“

Eine ebenfalls schwammige Regelung betrifft die Festsetzung von Höchst- und Mindestmengen in der Konzentration von Nahrungsergänzungsmitteln, die derzeit nach einer allgemeinen „Risikobewertung“ bzw. unter Berücksichtigung „anderer Quellen“ festgelegt werden. Hier werden bis zum Jahre 2007 klarere Definitionen seitens des Gesetzgebers erwartet. Rechtsanwalt Meisterernst verwies darauf, dass im Falle der Nahrungsergänzungsmittel der lokale Lebensmittelkontrolleur berechtigt ist, seine Aufgabe auch in der Apotheke wahrzunehmen. Bezüglich des Importes von Fertigarzneimitteln sollte ein Apotheker folgende Regelung kennen: „(...) Apotheken dürfen solche Arzneimittel nur in geringen Mengen und auf besondere Bestellung einzelner Personen beziehen (...) sowie, soweit es sich nicht um Arzneimittel aus Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft (...) handelt, nur auf ärztliche, zahnärzt-



FALLSTRICKE birgt Andreas Meisterernst zufolge die Zuordnung von Nahrungsergänzungsmitteln und Co.

liche oder tierärztliche Verschreibung“ hin.

Bilanzierte Diäten streng eingegrenzt

Bei der Unterscheidung von bilanzierten Diäten (deren Wirkungen indikationsbezogen sind) und Arzneimitteln entstehen ebenfalls Probleme, da die pharmakologische Wirkung, die als ein wichtiges Kriterium für Arzneimittel gilt, zur Abgrenzung von bilanzierten Diäten nicht ohne weiteres übertragbar ist, „weil gerade die ernährungsmedizinische Wirkung eine gesetzliche Voraussetzung des rechtmäßigen Inverkehrbringens bilanzierter Diäten ist“.

Ein dagegen weitgehend eindeutiges Kriterium in Bezug auf bilanzierte Diäten ist die Frage, inwieweit eine Zielgruppe „hinreichend individualisierbar“ ist und sich diese Gruppe in „besonderen physiologischen Umständen“ befindet. Gruppen, auf die eine solche Beschreibung zutrifft, sind beispielsweise Rheumatiker, Menschen mit einer altersabhängigen Makuladegeneration und Frauen in den Wechseljahren. Als zu unspezifisch gelten hingegen folgende Angaben: „Schwangere und Heranwachsende mit erhöhtem Bedarf an ...“, Raucher, ältere Men-

schen, Sportler, Personen, die Umweltschadstoffen ausgesetzt sind.“ Unzureichend präzisiert sind auch Hinweise wie: „Klein- und Schulkinder mit Infektionskrankheiten; ... zur Knochenbildung und der Erhaltung der Vitalfunktion bei Fehlernährung; ... chronisch Kranke mit erhöhtem Nährstoffbedarf.“ Da bilanzierte Diäten der Behandlungen von bestimmten Krankheitsbildern dienen, ist der Einsatz zur Prävention ausgeschlossen – Formulierungen wie: „... geeig-

net zur Stärkung der körpereigenen Widerstandskräfte“ sind nicht gültig. Grundsätzlich muss der Hersteller über ein Dossier verfügen, in dem der behauptete Nutzen wissenschaftlich hinreichend gesichert ist. Bei besonders „harten Claims“ (Werbeaussagen), wie beispielsweise: „Zur Behandlung für Erwachsene mit Brustkrebs geeignet“, kann der Nachweis in der Regel nur mit doppelblinden und randomisierten Studien geführt werden. ←

nungspflichten kann man schon tätig werden.

Neue Definitionen

Hörath wies den Weg durch die aufgrund ihrer vielen Verweisungen recht undurchsichtige neue Verordnung: In ihrem ersten Abschnitt enthält sie Bestimmungen zum Anwendungsbereich, die Bezugnahme auf einschlägige EG-Richtlinien und Begriffsdefinitionen. Im Anwendungsbereich gibt es keine Änderungen. Dafür gibt es einige neue Begriffe. So ist der bisherige Begriff „Umgang“ mit Gefahrstoffen durch „Tätigkeit“ ersetzt worden – inhaltlich macht dies keinen Unterschied.

Kennzeichnung nach europäischen Vorgaben

Von größerer Bedeutung für Apotheken sind die Änderungen im zweiten Abschnitt, der die Gefahrstoffinformation behandelt. Die Regelungen der Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Gefahrstoffen sind nunmehr aus der GefStoffV ausgegliedert. Mit einer „gleitenden Verweisteknik“ wird stattdessen auf EU-Normen Bezug genommen (d. h. Änderungen dieser EG-Richtlinien sind auch bei der Anwendung der GefStoffV zu beachten). Wichtig – auch für Apotheken – ist vor allem die Richtlinie 67/548/EWG (Stoffrichtlinie). In dieser finden sich insbesondere die Liste der gemeinschaftlich eingestufteten Stoffe (Anhang I der Richtlinie), die Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen, die Gefahrenhinweise (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) sowie der Leitfaden zur Einstufung und Kennzeichnung. Nach den EG-Vorgaben muss die Stoffkennzeichnung folgende Bestandteile enthalten:

- Name des Stoffs gemäß der EG-Stoffliste. Stoffe, die in dieser nicht aufgeführt sind, werden nach einer international anerkannten chemischen Nomenklatur bezeichnet;
- Name und Anschrift des Verantwortlichen, der den Stoff in den Verkehr bringt;

GEFAHRSTOFFVERORDNUNG

Neue Pflichten beim Umgang mit Gefahrstoffen

→ Ohne großes Aufsehen zu erregen, trat zum 1. Januar 2005 eine geänderte Fassung der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) in Kraft. Auch Apotheken sind von einigen Neuregelungen betroffen. Auf reges Interesse stieß daher das Interpharm-Seminar „Neue Gefahrstoffverordnung – was ist wichtig für die Apotheke?“. Der Gefahrstoffexperte Helmut Hörath, Apotheker aus Hof, erläuterte, was künftig zu beachten ist. Dabei geht es insbesondere um die nun vorgeschriebene Gefährdungsbeurteilung, das Sicherheitsdatenblatt sowie neue Kennzeichnungspflichten.

Die jüngste Änderung der GefStoffV diene einerseits der Umsetzung einer Reihe von EG-Richtlinien. Zum anderen musste die Verordnung an das nationale Arbeitsschutzrecht angepasst werden.

Dass die GefStoffV noch nicht gänzlich greifbar ist, liegt auch daran, dass sie in weiten Teilen noch durch das Technische Regelwerk für Gefahrstoffe (TRGS) konkretisiert werden muss. Diese Regeln werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) aufgestellt, der beim Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit angesiedelt ist. Hörath erklärte, dass der AGS im Mai 2005 neu gebildet werde. Im Anschluss könne mit der Überarbeitung des TRGS begonnen werden, die voraussichtlich bis Juni oder Juli andauern werde. Erst dann könne man sehen, was Apotheken beim Umgang mit Gefahrstoffen konkret zu beachten haben. Dennoch rät Hörath nicht zum Abwarten. Die Neuregelungen beim Sicherheitsdatenblatt sind bereits zu beachten. Und auch hinsichtlich der Gefährdungsbeurteilung und der Kennzeich-



NEUE GEFAHRSTOFFVERORDNUNG Apothekenleiter sollten alle Mitarbeiter – inklusive Reinigungspersonal – über die Gefahrstoffe am Arbeitsplatz, über Vor- und Schutzmaßnahmen sowie über das Verhalten bei Unfällen und Notfällen informieren.



NEUE GEFÄHRSTOFFVERORDNUNG Helmut Hörath erläuterte, was Apotheken künftig beachten müssen.

- Gefahrensymbole (z. B. Andreaskreuz, Totenkopf) und -bezeichnung (z. B. „giftig“, „reizend“);
- Hinweise auf besondere Gefahren (R-Sätze; z. B. „Entzündlich“ oder „Beim Erwärmen explosionsfähig“);
- Sicherheitsratschläge (S-Sätze; z. B. „Unter Verschluss aufbewahren“ oder „Vor Hitze schützen“);
- die dem Stoff zugeordnete EG-Nummer und der Vermerk „EG-Kennzeichnung“, wenn es sich um einen Stoff aus Anhang I der Richtlinie handelt.

Stoffe, die in der EG-Stoffliste aufgeführt sind, sind dort verbindlich eingestuft. Die Kennzeichnung hat also nach den dort vorgegebenen Angaben zu erfolgen. Stoffe, die hier noch nicht gelistet sind, muss der Hersteller, Vertreiber oder Einführer selbst einstufen und entsprechend kennzeichnen. Bei kleinen Apotheken-Standgefäßen mag die umfangreiche Kennzeichnung zuweilen schwer fallen. Hörath zufolge kann man im Zweifel darauf verzichten, die R-Sätze und S-Sätze auszu-schreiben, und stattdessen nur die Nummern der Sätze (z. B. R 8, S 17) vermerken. Voraus-

setzung ist, dass eine Liste aller R- und S-Sätze zugänglich ist. Genauere Vorgaben wird das neu zu erstellende TRGS machen.

CMR-Stoffe

Hörath betonte, dass seit 2000 auch krebserzeugende (C), erbgutverändernde (M) und reproduktionstoxische (R) Stoffe als „giftig“ gekennzeichnet werden. Diese CMR-Stoffe untergliedern sich jeweils in drei Kategorien: Sie werden in die Kategorie 1 eingeordnet, wenn sie bekanntermaßen krebserzeugend (z. B. Benzol), erbgutverändernd (bislang keine bekannt) oder reproduktionstoxisch (z. B. Glucocorticoide) auf den Menschen wirken. In Kategorie 2 kommen Stoffe, denen eine solche Wirkung zugesprochen werden sollte, etwa weil sie sich in Tierversuchen gezeigt hat (z. B. Benzo(a)pyren, als Vertreter aller drei Stoffgruppen und Steroidhormone R-Stoff). Die Kategorie 3 bleibt solchen Stoffen vorbehalten, bei denen der Verdacht besteht, sie könnten derartige Wirkung haben [z. B. Chloroform (C), Atrazin (M) und Bleiacetat (C)]. Hörath verwies insbesondere darauf, dass der ASG die Steroidhormone im TRGS bereits im Jahr 2000 als K- und R-Stoffe eingestuft hat (von Bedeutung ist dies etwa bei der Herstellung von Triamcinolon-salben – siehe dazu auch Hörath, DAZ Nr. 19/2002, S. 43, „Steroide in der Rezeptur“).

Sicherheitsdatenblatt muss stets greifbar sein

Als weitere wichtige Neuerung der GefStoffV stellte Hörath erweiterte Pflichten zum Sicherheitsdatenblatt heraus: Hersteller, Einführer oder erneute In-

verkehrbringer von gefährlichen Stoffen oder Zubereitungen müssen ihren Abnehmern spätestens bei der ersten Lieferung kostenlos ein Sicherheitsdatenblatt in deutscher Sprache übermitteln. Mit Abnehmern sind hier nur berufliche Verwender gemeint. Apotheken müssen also einerseits beim Bezug von Gefahrstoffen auf die Mitlieferung eines Sicherheitsdatenblatts bestehen und andererseits ein solches mitliefern, wenn sie Gefahrstoffe abgeben – etwa an Ärzte oder auch Chemielehrer. Einige Hersteller stellen die Sicherheitsdatenblätter ihrer Produkte inzwischen im Internet zur Verfügung (z. B. Merck unter <http://chemdat.merck.de>), andere bieten sie auf CD-ROMs an (z. B. gibt es eine gemeinsame CD-ROM von Caelo, Hedinger und Dr. Hetterich). Einige Hersteller haben noch alte DIN-Sicherheitsdatenblätter. Diese sind jedoch nicht mehr verwendbar und sollten schnellstmöglich gegen neue Sicherheitsdatenblätter ausgetauscht werden, empfahl Hörath. Soweit die Apotheke selbst ein Sicherheitsdatenblatt erstellen muss, so hat dies durch eine fachkundige Person zu geschehen (dazu zählen approbierte Apotheker, PTA, Apothekerassistenten und Pharmazieingenieure). Wichtig ist, dass das Sicherheitsdatenblatt fachlich richtig, vollständig ausgefüllt und regelmäßig aktualisiert wird. Es enthält unter anderem Informationen zu möglichen Gefahren, Erste-Hilfe-Maßnahmen, Maßnahmen zur Brandbekämpfung und zur persönlichen Schutzausrüstung. Jede Person, die in der Apotheke Zugang zu Gefahrstoffen hat, muss im Zweifel wissen, womit sie es zu tun hat. Daher schreibt die GefStoffV nun auch vor, dass der Arbeitgeber sicherstellen muss,



Internet

Den vollständigen Text der GefStoffV finden Sie im Download-Bereich der DAZonline (www.deutsche-apotheker-zeitung.de).

Benutzername: apotheke Passwort: daz

Weitere Informationen zur neuen Verordnung bietet die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (bgw):

Die Broschüre „Gefahrstoffe 2005“ kann auf der Homepage der bgw (www.bgw-online.de) bestellt werden.

dass seine Beschäftigten Zugang zu allen Sicherheitsdatenblättern haben. Diese sollte die Apotheke in einem Ordner sammeln und für jeden jederzeit zugriffsbereit halten. Dabei genügt auch der Hinweis, dass die Sicherheitsdatenblätter im Internet oder auf CD-ROM zu finden sind.

Gebrauchsanweisung für private Abnehmer

Werden gefährliche Zubereitungen, die als sehr giftig (T+), giftig (T) oder ätzend (C) eingestuft sind, an private Endverbraucher

durch den Arbeitgeber. Steht fest, dass Beschäftigte Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durchführen oder Gefahrstoffe bei diesen Tätigkeiten entstehen oder freigesetzt werden, muss der Arbeitgeber alle Gefährdungen für die Gesundheit und Sicherheit seiner Beschäftigten beurteilen. Die GefStoffV bestimmt gar, dass eine Tätigkeit mit Gefahrstoffen erst aufgenommen werden darf, wenn zuvor eine Gefährdungsbeurteilung vorgenommen und dokumentiert wurde sowie die erforderlichen Schutzmaßnahmen getroffen wurden.

konkretisiert werden müssen. Hörath empfahl dennoch, sich schon jetzt mit dem Schutzstufenkonzept (§§ 8 bis 11 GefStoffV) auseinander zu setzen und die Durchführung der Gefährdungsbeurteilung nicht aufzuschieben. Soweit die Stoffmengen und die Exposition gering und die Arbeitsbedingungen gut sind, kommt die Schutzstufe 1 (geringe Gefährdung) zur Anwendung. Tätigkeiten mit Stoffen, die als giftig oder sehr giftig bzw. als CMR-Stoffe eingestuft sind oder in einer Technischen Regel als solche bezeichnet werden, können niemals als solche „mit geringer Gefährdung“ angesehen werden. Für sie ist auch die Schutzstufe 2 (Tätigkeiten mit normaler Gefährdung) zu schwach. Beim Umgang mit den „Totenkopfstoffen“ sind vielmehr Maßnahmen der Schutzstufe 3 (Tätigkeiten mit hoher Gefährdung) zu treffen. Für CMR-Stoffe der Kategorie 1 und 2 gilt die Schutzstufe 4.

Die Gefährdungsbeurteilung hat folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

- gefährliche Eigenschaften der Stoffe oder Zubereitungen,
- Informationen des Herstellers oder Inverkehrbringers zum Gesundheitsschutz und zur Sicherheit insbesondere im Sicherheitsdatenblatt,
- Ausmaß, Art und Dauer der Exposition unter Berücksichtigung aller Expositionswege
- physikalisch-chemische Wirkungen,
- Möglichkeiten einer Substitution,
- Arbeitsbedingungen und Verfahren, einschließlich der Arbeitsmittel und der Gefahrstoffmenge,
- Arbeitsplatzgrenzwerte und biologische Grenzwerte,
- Wirksamkeit der getroffenen oder zu treffenden Schutzmaßnahmen,
- Schlussfolgerungen aus durchgeführten arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen.

Die Gefährdungsbeurteilung muss vom Arbeitgeber dokumentiert werden. Dies ist nur



Foto: ABDA

KENNEICHNUNG NACH EUROPÄISCHEN VORGABEN Von Bedeutung für Apotheken sind die Änderungen im zweiten Abschnitt der Gefahrstoffverordnung, der die Gefahrstoffinformation behandelt. Die Regelungen der Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Gefahrstoffen sind nunmehr aus der GefStoffV ausgegliedert, es wird stattdessen auf EU-Normen Bezug genommen.

abgegeben, so hat die Apotheke eine „allgemein verständliche Gebrauchsanweisung“ mitzugeben. Dieser Gebrauchsanweisung kann auch das entsprechende Sicherheitsdatenblatt zu Grunde gelegt werden. Hörath empfiehlt, die wichtigsten Passagen hieraus mit einem Marker zu kennzeichnen und dem Kunden zu erläutern.

Gefährdungsbeurteilung nun Pflicht

Besonderes Augenmerk legte Hörath auf die nach der GefStoffV nun zwingend erforderliche Informationsermittlung und Gefährdungsbeurteilung

Neues Schutzstufenkonzept

Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung erläuterte Hörath auch das neue Schutzstufenkonzept der GefStoffV. Danach hat der Arbeitgeber beim Umgang mit Gefahrstoffen bestimmte Schutzmaßnahmen nach einem vierstufigen System zu treffen. Zu beachten ist, dass der Arbeitgeber bei der Ergreifung der Maßnahmen auch das TRGS zu beachten hat – doch dieses ist derzeit noch nicht der neuen GefStoffV angepasst. Was bei der Einordnung in eine jeweils höhere Schutzstufe zu beachten ist, wird erst noch vom AGS

bei Tätigkeiten mit geringer Gefährdung entbehrlich. Die Vorschriften zur Gefährdungsbeurteilung schreiben zudem vor, dass der Arbeitgeber ein Gefahrstoff-Verzeichnis zu führen hat, in dem auf die entsprechenden Sicherheitsdatenblätter verwiesen wird. Auch hier gilt eine Ausnahme für solche Gefahrstoffe, die nur zu einer geringen Gefährdung führen. Mit T, T+ oder C gekennzeichnete Stoffe sind stets in das Gefahrstoff-Verzeichnis aufzunehmen.

Schriftliche und mündliche Betriebsanweisung

Die GefStoffV schreibt weiterhin vor, dass der Arbeitgeber seinen Beschäftigten eine schriftliche Betriebsanweisung,

die der Gefährdungsbeurteilung Rechnung trägt, in verständlicher Form und Sprache zugänglich machen muss. Diese muss Informationen über die Gefahrstoffe am Arbeitsplatz, Informationen über Vorsichts- und Schutzmaßnahmen sowie das Verhalten bei Unfällen und Notfällen enthalten. Anhand dieser Betriebsanweisung müssen die Arbeitnehmer mündlich und arbeitsplatzbezogen unterwiesen werden. Und zwar vor Aufnahme der Beschäftigung und danach mindestens einmal jährlich. Hörath empfahl allen Apothekenleitern, alsbald ein Treffen mit all seinen Mitarbeitern – samt Reinigungskraft! – zu organisieren und eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen. ←

ks



Ein Prüfmuster pro Tag Das empfahl Mona Tawab zur stichprobenartigen Prüfung von Fertigarzneimitteln.

ZL-FORUM

Qualitätsmängel bei Arzneimitteln – was ist zu tun?

→ Trotz umfangreicher Chargenkontrollen von Seiten der Hersteller kann es vorkommen, dass Fertigarzneimittel mit Qualitätsmängeln in die Apotheken gelangen. Nach der Apothekenbetriebsordnung ist der Apotheker verpflichtet, zum Zeitpunkt der Abgabe die ordnungsgemäße Qualität der Arzneimittel sicherzustellen sowie darüber hinaus Reklamationen von Patienten oder Ärzten nachzugehen. Dr. Mona Tawab vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) in Eschborn gab einen Überblick über häufig festgestellte Mängel bei Fertigarzneimitteln und erläuterte, was zu tun ist, wenn ein solcher Mangel entdeckt wird und wenn Patient oder Arzt ein Arzneimittel reklamieren.

Tawab empfahl, zur stichprobenartigen Überprüfung von Fertigarzneimitteln die BAK-Leitlinie „Prüfung der Fertigarzneimittel“ zu verwenden, da sie ausführliche Handlungsanweisungen enthält. Bezüglich des Prüfungsumfanges rät die Bundesapothekerkammer, pro Tag ein Prüfmuster oder einmal in der Woche sechs Prüfmuster zu ziehen. Würden alle 21.500 Apotheken in Deutsch-

land dieser Empfehlung folgen, ergäbe sich jährlich die stattliche Anzahl von über sechs Mil-

lionen Prüfmustern, womit ein beträchtlicher Beitrag zur Arzneimittelsicherheit geleistet werden könne, so Tawab.

Bei Verdacht auf Mangel: an ZL schicken

Hat die Prüfung eines Fertigarzneimittels in der Apotheke keine Beanstandungen ergeben, so ist die angebrochene Packung uneingeschränkt verkehrsfähig. In der Leitlinie der BAK ist ein Text enthalten, der mittels eines Klebeetiketts auf die Packung gebracht werden kann und so den Patienten über die Hintergründe des Anbruchs der Packung aufklärt. Werden bei der Prüfung vom Hersteller verursachte Mängel festgestellt, so sind unverzüglich die zuständige Behörde sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) – unter Verwendung des entsprechenden Berichtsbogens – zu informieren. Besteht lediglich ein Verdacht auf einen Mangel, so kann die Prüfung entweder in der Apotheke erfolgen oder das Prüfmuster an die AMK oder das ZL geschickt werden. Das ZL erhält jährlich von der AMK etwa 1500 Prüfmuster übersandt. Am häufigsten handelt es sich dabei um Tabletten und Dragees, ge-

Teilbarkeit von Arzneiformen

- Keineswegs geteilt werden sollten:
- magensaftresistente Filmtabletten oder Kapseln
 - Manteltabletten
 - Push-Pull-Tabletten
 - Retard-Filmtabletten
 - Weichgelatine-kapseln
 - Hartkapseln mit Granulat- oder Pulverfüllung
 - Zuckerdragees

Leitlinien zur Qualitätssicherung

Die Leitlinie „Prüfung der Fertigarzneimittel“ findet sich unter www.abda.de → Themen → Qualitätssicherung und kann dort heruntergeladen werden.

folgt von Darreichungsformen zur Inhalation, Parenteralia und halbfesten Zubereitungen.

Reklamationen durch Patienten

Gelegentlich kommt es vor, dass Patienten verordnete Arzneimittel in die Apotheke zurückbringen mit dem Hinweis, sie würden nicht richtig „funktionieren“. Dabei handelt es sich häufig um Inhalationsarzneimittel. Studien haben ergeben, so Tawab, dass nur 30% der Erwachsenen ein Dosieraerosol fehlerfrei anwenden können. Die meisten Reklamationen beruhen daher nicht auf echten Qualitätsmängeln der Produkte sondern darauf, dass die Herstelleranweisungen zur Anwendung und Reinigung nicht genügend beachtet wurden. Bereits mit einfachen Handgriffen kann in der Apotheke überprüft werden, ob das Dosieraerosol nur deshalb nicht funktioniert, weil die Öffnung zum Durchtritt der Zubereitung verstopft ist.

Teilbar oder nicht?

Im Rahmen des Kostendrucks im Gesundheitswesen hat sich das Verschreibungsverhalten der

Ärzte bei festen Arzneiformen teilweise dahingehend verändert, dass Tabletten mit doppelter Stärke verordnet werden, die der Patient vor der Anwendung teilen soll. Daher ist die Frage, welche Arzneiformen garantiert

nicht geteilt werden dürfen, besonders aktuell. Tawab erläuterte, auf welche Arzneiformen dies zutrifft und dass das Vorhandensein einer Bruchrille nicht automatisch bedeutet, dass die Tablette teilbar ist. ← cb

ZL-FORUM

Blutuntersuchungen in der Apotheke

→ Viele Apotheken in Deutschland bieten mittlerweile physiologisch-chemische Untersuchungen wie Blutzucker- und Blutlipidbestimmungen an. Wie Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, seit Mai 2003 wissenschaftlicher Leiter des Zentrallaboriums Deutscher Apotheker (ZL) in Eschborn, erläuterte, sind zur Qualitätssicherung dieser Messungen sowohl interne als auch externe Kontrollen notwendig.

Die interne Qualitätskontrolle umfasst die regelmäßige Überprüfung der Geräte in den Apotheken, die externe Qualitätskontrolle die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen. Während in den Richtlinien der Bundesärztekammer externe Qualitätskontrollen labordiagnostischer Untersuchungen vorgeschrieben sind, unterliegen solche bei den



KEINE KONKURRENZ machen aus Sicht von Manfred Schubert-Zsilavecz die Apotheker den Ärzten mit Blutuntersuchungen.

Apotheken noch der freiwilligen Selbstverpflichtung. Schubert-Zsilavecz äußerte jedoch die Zuversicht, dass im Laufe der nächsten Jahre auch für die Apotheker entsprechende Auflagen kommen werden.

Ringversuche sehr erfolgreich

Seit 1999 führt das ZL Ringversuche durch. Die Zahl der teilnehmenden Apotheken steigt ständig, so Schubert-Zsilavecz, 2004 waren es fast 1800. Jede Apotheke erhält eine persönliche Nachricht über das Ergebnis und bei erfolgreicher Teilnahme (d. h. wenn die Messergebnisse beider Ringversuchsproben innerhalb der Bewertungsgrenzen lagen) ein Zertifikat. Schubert-Zsilavecz empfahl, dieses für



Foto: Sandoz GmbH

REKLAMATIONEN DURCH PATIENTEN Erschreckend häufig ist eine fehlerhafte Anwendung durch den Patienten die Ursache für Reklamationen über nicht funktionierende Arzneimittel. So schütteln 57% das Dosieraerosol nicht vor der Anwendung und 25% betätigen es vor dem Einatmen.



Sagt ja zum Labor!

Auf dem Forum „Neue Chancen für uns Apotheker?“ im Rahmen der Interpharm wurde in der Diskussion auch der Trend zur Barfußapotheke angesprochen, einer Apotheke mit eingeschränktem Leistungsspektrum, die Labor und Rezeptur ausgelagert hat. Für mich eine schreckliche und zugleich erschreckende Vorstellung. Liebe Apothekerinnen, liebe Apotheker: andersrum wird ein Schuh daraus! Macht mehr aus Eurem Labor! Zeigt, was Ihr könnt. Erhebt Ansprüche, fordert etwas, zeigt Euch als der Allround-Experte rund um das Arzneimittel, rund um die Gesundheit, zu dem Euch die lange Ausbildung an der Universität gemacht hat! Und dazu gehört ein Labor – ein Labor, in dem routinemäßig Blutwerte auf höchstem qualitativem Niveau bestimmt werden, ein Labor, in das auch Enzymbestimmungen gehören. Es gilt, das Angebot von Blutuntersuchungen in der Apotheke zu erweitern. Die Apotheke kann und muss schon bei der Prävention eine viel größere Rolle spielen. Und dabei heißt es auch ganz klar: keine Angst vor den Ärzten! Auch wenn viele Ärzte eine Einmischung in die Diagnosestellung befürchten. Zu unrecht, wie ich meine, denn der Stellenwert der Labordiagnostik für die Diagnose ist sehr begrenzt. Für eine umfassende Diagnose sind zahlreiche andere Punkte notwendig, die der Apotheker nicht erfassen kann, darf und auch gar nicht erfassen will. Der Anspruch muss

ein ganz anderer sein: die Profilierung als Heilberuf. Dazu zählen auch die Gesundheitsprävention sowie der Einstieg des Apothekers in die Gesundheitserziehung und Ernährungsberatung. Es gilt, die Bevölkerung zur frühzeitigen Kontrolle ihrer Blut- und Harnwerte zu ermuntern. Das Angebot in vielen Apotheken ist dafür meiner Meinung nach noch lange nicht ausreichend. Zurzeit stehen vor allem die Bestimmung der Blutglucose und des Cholesterins auf der Tagesordnung, viele andere Parameter könnten noch dazu kommen. Ziel sollte eine Prävention sein, die umfassende Beurteilung und Beratung zu den gängigsten Gesundheitsrisiken, angefangen bei Diabetes, Gicht, Fettstoffwechselstörungen bis hin zu Nieren- und Lebererkrankungen ermöglicht. Und zwar nicht erst, wenn sich bereits Krankheiten manifestiert haben. In Zukunft sollte es sogar noch einen Schritt weiter gehen. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik stehen ins Haus, hier werden jetzt die Claims abgesteckt. Und hier müssen sich jetzt die Apotheker zeigen, sehr deutlich machen, das ist ihr ureigenstes Gebiet. Warum soll in der Apotheke der Zukunft nicht ein Metabolisierungspass erstellt werden? Durch die Berücksichtigung der individuellen erblichen Eigenschaften des jeweiligen Patienten können Dosis und auch Art des Arzneimittels quasi nach Maß dem Patienten angepasst werden. Der Zusammen-

hang zwischen unterschiedlichem Dosisbedarf und genetischen Polymorphismen in arzneimittelmetabolisierenden Enzymen ist hinreichend bekannt. Durch die Einbeziehung von molekulargenetischen Strategien könnten dann nicht nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden. Es können auch die Prävention und die Diagnostik von Krankheiten verbessert werden, Patienten könnten früher und spezifischer therapiert werden. Zukunftspantasia? Vielleicht. Aber in diese Richtung könnte es gehen. Und darin sehe ich eine Chance. Nicht in der abgespeckten Basis-Apotheke mit Minilabor. Der Berufsstand sollte jetzt zeigen, was er kann. Präsenz der Apotheke vor Ort und Aufklärung der Öffentlichkeit ist nicht nur ein wichtiges Instrument, um eine breite Basis für die Umsetzung der Pharmakokinetik und Pharmakogenomik zu schaffen. Primär gilt es, die Apotheke mit ihrem enorm breiten und qualitativ hochwertigen Dienstleistungsangebot zu zeigen! Die Apotheker sollten nicht wieder der Entwicklung hinterherlaufen und dann irgendwann klagen, dass sie das ja alles viel besser könnten, nur lasse sie ja keiner und keiner habe sie gefragt ...



Carolina Kusnick

den Patienten deutlich sichtbar auszuhängen, um damit das Bemühen um eine hohe Qualität der Messungen zu dokumentieren. Zurzeit verschickt das ZL Proben zur Kontrolle der Richtigkeit bei Bestimmungen von Blutglucose und Gesamtlipidprofil. Für 2005 ist geplant, zusätzlich einen Ringversuch zur HbA_{1c}-Bestimmung anzubieten.

Keine Konkurrenz zu den Ärzten

Schubert-Zsilavec äußerte sich auch zu dem Vorwurf, die

Apotheker würden mit derartigen Untersuchungen den Ärzten Konkurrenz machen wollen. Er betonte, dass sowohl bei den Blutdruckmessungen als auch den physiologischen Untersuchungen keine Diagnosen gestellt würden. Vielmehr gehe es darum, einen Beitrag zu Früherkennung und Vorbeugung von Krankheiten und gegebenenfalls auch zur Therapieüberwachung und Förderung der Compliance zu leisten. So sei beispielsweise die Zahl der nicht erkannten Diabetes-mellitus-

Patienten in Deutschland sehr hoch. Hier könne die Apotheke ganz entscheidend zur „Awareness-Bildung“ beitragen, denn die Hemmschwelle für eine Blutzuckerbestimmung beim Apotheker sei recht niedrig. Perspektivisch plant das ZL neben den Ringversuchen auch eine Evaluierung der am Markt befindlichen Geräte durchzuführen, um dann Empfehlungen zu besonders präzise und richtig arbeitenden Messgeräten geben zu können. ← cb

REZEPTUR AUF NEUEN WEGEN

Wann rechnen sich Rezepturen?

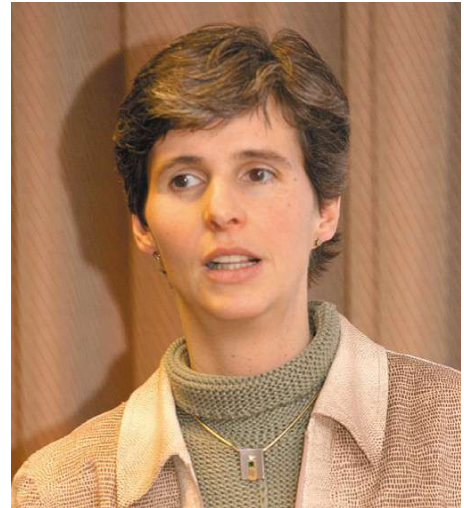
→ Die Apothekenrezeptur gilt vielfach als unrentabel. Darüber hinaus schaffen manche zweifelhafte Verordnungen oder sogar bedenkliche Rezepturen Probleme für die Arzneimittelsicherheit. Doch bieten standardisierte Rezepturen die Möglichkeit, diese Qualitätsprobleme zu umgehen und zugleich die Wirtschaftlichkeit zu verbessern. Konsequente Standardisierung kann die Rezeptur zu einem unverzichtbaren Teil moderner Arzneitherapie machen, der den Apotheken wirtschaftliche Vorteile verspricht. Wie dies gelingen kann, wurde in einem Interpharm-Seminar erläutert.

Zunächst stellte Thomas Müller-Bohn, Süsel, Daten zur Umfang der Rezepturtätigkeit und zur Rentabilität aus Sicht der Apotheken vor. Gemäß einer im Jahr 2000 in Zusammenarbeit mit dem Landesapothekerverband Niedersachsen durchgeführten

bleibt der Umfang der Defekturen hinter dem Potenzial der zulässigen Möglichkeiten zurück, die durchschnittliche Chargengröße bei der Herstellung abgabefertiger Packungen lag in der Umfrage bei nur 12,4.

Rentabilität von Rezepturen

Der Vergleich von Fertigarzneimittelpreisen mit den Preisen von Rezepturen bietet keine Information, ob der Herstellungsvorgang kostendeckend ist. Stattdessen müssen die Preise der Rezepturen mit den entscheidungsrelevanten Kosten verglichen werden. In eine solche Teilkostenrechnung sollten die Einzelkosten, die bei jeder einzelnen Rezeptur anfallen, und die Gemeinkosten der Herstellungs- und Prüfungstätigkeit eingehen, soweit diese auf die einzelnen Rezepturen umgelegt werden können. So sollten zumindest die Arbeitskosten für die Herstellung, die anteiligen Kosten für die Prüfung der Ausgangsstoffe, die Reinigung der Rezeptur und die Wasseraufbereitung berücksichtigt werden. Anhand einer Modellrechnung



REZEPTURTIPPS für Harnstoff gab Claudia Peuke.

ermittelte Müller-Bohn, dass die Arbeitspreise und Aufschläge aufgrund der neuen Arzneimittelpreisverordnung bei typischen Rezepturen und Herstellungsbedingungen gerade die Arbeitskosten für die Herstellung, aber nicht die weiteren genannten Teilkosten decken.

Rentable Arzneimittelproduktion

Die Rentabilität ist in Apotheken mit umfangreicher Rezepturtätigkeit und einem hohen Anteil standardisierter Rezepturen günstiger als in anderen Apotheken. Einen beachtlichen Einfluss auf die Rentabilität haben die Organisation der Ausgangsstoffprüfungen und die Größe der eingekauften Chargen. Den günstigsten Effekt hat ein großer Anteil von Defekturen oder Rezepturen mit einem möglichst großen Anteil an defekurmäßigen Arbeitsschritten. Die defekurmäßige Herstellung einiger häufig verordneter Zubereitungen bietet auch für Apotheken mit sonst eher geringer Herstellungstätigkeit eine Möglichkeit zur rentablen Arzneimittelproduktion. Das Engagement für die Verordnung standardisierter Zubereitungen bei den Verordnern ist daher für Apotheker aus Qualitätsgründen und im Interesse der Wirtschaftlichkeit der Herstellungstätigkeit gleichermaßen sinnvoll. Allerdings sollte bei Rezepturen, die in Konkurrenz zu Fertigarzneimit-



MARTINA DREEKE-EHRLICH: Eine standardisierte Herstellung schützt vor Rezepturfehlern.

Umfrage unterscheidet sich die Anzahl der Rezepturen zwischen den Apotheken beträchtlich. Die Verteilung der Darreichungsformen wird von den halbfesten Zubereitungen mit über 60% der Rezepturen angeführt, die Externa machen insgesamt etwa 78% der Rezepturen aus, aber nur 13,6% der ausgewerteten Rezepturen waren in einer Formelsammlung kodifiziert. Zwischen der Anzahl der Rezepturen und Defekturen in Apotheken besteht keine deutliche Korrelation. Insgesamt

Surftipp

Die „Leitlinie zur dermatologischen Rezeptur“ der Gesellschaft für Dermopharmazie ist im Internet zu finden unter: www.gd-online.de

teln stehen, der alternativ zu erzielende Rohgewinn aus dem Verkauf dieser Produkte beachtet werden. Denn ein besonderer Einsatz für die Ausdehnung der Herstellungstätigkeit sollte nach Einschätzung von Müller-Bohn keine teure Imagemaßnahme sein, sondern die Rezeptur zu einem neuen wirtschaftlichen Erfolgsfaktor machen.

Standardisierung in der Praxis

Wie die Standardisierung in der Praxis umzusetzen ist und zur rationellen Bearbeitung von Rezepturen beitragen kann, erläuterte Martina Dreeke-Ehrlich, Hinte-Loppersum. Die Kodifizierung von Rezepturen, beispielsweise im NRF oder NRF/SR, schützt insbesondere vor wenig sinnvollen oder sogar bedenklichen Rezepturen, deren Abgabe verboten ist. Eine gute Orientierung für die standardisierte Herstellung von Rezepturen bietet die „Leitlinie zur dermatologischen Rezeptur“ der Gesellschaft für Dermatopharmazie (GD). Dort wird empfohlen, maximal zwei Wirkstoffe zu kombinieren, die ähnliche Stabilitätsoptima aufweisen sollten. Weitere Inhalte der Leitlinien befassen sich beispielsweise mit der Verpackung, Hygiene, Konservierung, Kennzeichnung und Vermeidung von Inkompatibilitäten.

Mikrobiell anfällige Rezepturen sollten grundsätzlich konserviert werden, doch erübrigt sich dies beispielsweise bei Zubereitungen mit mehr als 20% Propylenglykol in der wässrigen Phase, bei Harnstoff in Konzentrationen über 5% und bei Zusatz von Alkoholen oder anderen antimikrobiell wirksamen Bestandteilen. Die mikrobiologische Qualität von Rezepturen hängt darüber hi-

naus von den Herstellungsbedingungen ab, wie sauberen Kiteln und desinfizierten Arbeitsgeräten. Geschlossene Rührsysteme bieten Vorteile für die Hygiene, doch sollten die Patienten auch über die richtige Entnahme der Produkte informiert werden, damit sie nicht den Boden einer Kruke aufhebeln. Zumeist kann die Aufbrauchsfrist durch Kühllagerung verlängert werden, als Orientierung kann eine Verlängerung der Frist um den Faktor 2,5 bei einer Senkung der Lagertemperatur um 10 Grad Celsius dienen.

Kennzeichnung von Rezepturen

Im Interesse der Klarheit sollte für die Aufbrauchsfrist ein Enddatum angegeben werden. Auch alle weiteren Angaben sollten sich nach Einschätzung von Dreeke-Ehrlich an den Bedürfnissen der Patienten orientieren. Daher sollten alle Wirkstoffe nach Art und Menge und mit Rücksicht auf Allergiker auch die Grundlagen in deutscher Sprache deklariert werden. Auf enthaltene Corticoide und Konservierungsmittel sollte aus-



Foto: ABDA

ERFOLGSFAKTOR Ein hoher Anteil an standardisierten Rezepturen begünstigt die Rentabilität in Apotheken mit umfangreicher Rezepturtätigkeit. Einen beachtlichen Einfluss haben auch die Organisation der Ausgangsstoffprüfungen und die Größe der eingekauften Chargen.

drücklich hingewiesen werden. Für verschreibungspflichtige Rezepturen ist eine Gebrauchsanweisung vorgeschrieben. In der Diskussion wurde hervorgehoben, dass Rezepturen nach § 14 ApBetrO, Defekturen gemäß Hunderter-Regel aber gemäß AMG zu kennzeichnen sind. Da dies zu erheblichen Kennzeichnungsunterschieden aufgrund unterschiedlicher Herstellungsweisen bei inhaltlich gleichen Produkten führen würde, empfehlen beispielsweise die Pharmazierate in Niedersachsen die einheitliche Kennzeichnung gemäß ApBetrO, während in Bayern die Kennzeichnung von Defekturen gemäß AMG eingefordert wird.

Individuell und trotzdem sicher

Trotz der großen Qualitätsvorteile standardisierter Rezepturen werden frei komponierte Rezepturen immer noch häufiger verordnet. Der hohen Flexibilität steht die Unsicherheit über Qualität, Stabilität und Wirksamkeit gegenüber, die letztlich erst nach der Anwendung beurteilt werden können. Doch ermöglichen die zahlreichen standardisierten Vorschriften gemäß NRF und SR nach Einschätzung von Dreeke-Ehrlich individuelle und trotzdem sichere Rezepturen. Weitere Alternativen bieten Rezepturen nach dem Baukastenprinzip auf der Grundlage indus-

triell gefertigter Rezepturkonzentrate oder Fertigarzneimittel, zu denen die Hersteller Daten über Verdünnungsrezepturen anbieten, beispielsweise das Cordes RK-System mit Rezepturvorschlägen in der Folia Ichthyolica. Neben klaren Aussagen zur Stabilität und Aufbrauchfrist ermöglichen Konzentrate ge-

naue Dosierungen kleiner Wirkstoffmengen und eine homogene Wirkstoffverteilung. Dagegen kann die Verarbeitung beliebiger Fertigarzneimittel mit nicht sicher bekannten technologischen Eigenschaften viele Probleme aufwerfen, wie Phasenumkehr oder Verschiebung von pH-Werten.

mittel gelagert werden. In wasserhaltigen Medien wird er pH-abhängig hydrolysiert, das Zersetzungsmilieu liegt bei pH 6,2. Da bei der Hydrolyse Ammoniak entsteht, verschiebt dies zugleich den pH-Wert und fördert so die weitere Zersetzung. Mit einem Milchsäure-Laktat-Puffer kann der optimale pH-Wert eingestellt werden, doch können viele Wirkstoffe mit anderen Stabilitätsoptima nicht sinnvoll mit Harnstoff kombiniert werden. Während Triamcinolonacetamid kompatibel ist, sind Kombinationen mit Betamethason-17-valerat, Clobetasol-17-propionat oder Salicylsäure problematisch. Das Auflösen von Harnstoff in wasserhaltigen Rezepturen darf nicht durch Wärme beschleunigt werden. Zur Verarbeitung in wasserfreien Rezepturen bietet sich die Nassverreibung mit Aceton unter dem Abzug an. Vor der Verarbeitung in elektronischen Rührsystemen sollte Harnstoff mikronisiert oder pulverisiert werden, im Zerklein-



DREI FÜR DIE REZEPTUR Thomas Müller-Bohn, Claudia Peuke und Martina Dreeke-Ehrlich zeigen, wie man die Rezeptur zu einem unverzichtbaren Teil der Apotheke macht.

Rezepturtipps für Harnstoff...

Weitere praktische Tipps zur Anfertigung von Rezepturen vermittelte Claudia Peuke, Denkte/Neindorf, anhand der Beispiele Harnstoff und Erythromycin. Harnstoff wird insbesondere wegen seines enormen Wasserbindevermögens eingesetzt und sollte aus dem gleichen Grund unter Trocken-

runssystem ist kristalline Ausgangssubstanz zu verwenden. Außerdem sollten hohe Drehzahlen über längere Zeit vermieden werden, um die thermische Belastung zu begrenzen.

...und Erythromycin

Die Stabilität von Erythromycin ist in Lösungen nur in dem engen pH-Bereich von 8 bis 8,5 akzeptabel, bereits bei pH 6 ist



Der richtige Dreh – Für die Kitteltasche

Für PTAs etwa zehn Stunden pro Woche, für Approbierte zwei – das ist der durchschnittliche Aufwand für die Eigenherstellung in Apotheken. Aber: Für Rezepturen benötigen Sie nicht nur Zeit, sondern auch ein enormes pharmazeutisch-technologisches Wissen. Setzen Sie Standards!

Teil I: Ob per Hand oder mit Rührsystem – Leitlinien anhand von 65 kommentierten Ablaufschemata optimieren die Herstellung von üblichen Arzneiformen.

Teil II: Monographien zu 37 Wirkstoffen und Grundlagen beantworten auch spezielle Fragen. Der unverzichtbare Tabellenteil liefert Übersichten zu Stabilität, Kompatibilität oder Konservierung.

Rationalisierung und Qualitätssicherung bringen enormen Gewinn: Zeit, Ertrag, Kundenzufriedenheit. Greifen Sie zu kompaktem Praxis-Know-how, zwei sattelfeste Apothekerinnen zeigen den richtigen Dreh!



Claudia Peuke;
Martina Dreeke-Ehrlich

Rezeptur für die Kitteltasche

Leitlinien für
die rationale Herstellung –
Für die Kitteltasche
2005. 352 S. Softcover. 24,00 Euro.

Deutscher Apotheker Verlag,
Stuttgart.
ISBN 3-7692-3602-5

Dieses Buch können Sie einfach und schnell bestellen unter der Postadresse:

Deutscher Apotheker Verlag
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

oder im Internet unter: www.dav-buchhandlung.de

oder per Telefon unter: (07 11) 2 58 23-41 oder -42

nach spätestens drei Stunden kein Wirkstoff mehr nachweisbar. Daher sollte Erythromycin nach Auffassung von Peuke grundsätzlich nicht mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden. Das NRF schreibt für Erythromycin das Anreiben mit Propylenglykol vor, das zudem für eine pH-unabhängige Konservierung sorgt. Zu niedrige pH-Werte können mit Trometamol korrigiert werden. Dagegen verbietet sich zumeist der Einsatz vorkonservierter Rezepturgrundlagen, deren Konservierungsmittel zu einem anderen pH-Wert führen. Die Eigenschaften von Erythromycin können sogar Chargenweise schwanken. Daher empfahl Peuke, vor der Verarbeitung in geschlossenen Rührsystemen manuell eine Vorverreibung herzustellen, die in einem zweiten Schritt ergänzt wird. Die Kombination von Erythromycin

mit Salicylsäure oder anderen sauren Wirkstoffen ist nicht nur in einer Zubereitung inakzeptabel, sondern muss sogar auf der Haut vermieden werden, wenn das Erythromycin dort wirksam sein soll. Daher würde nicht einmal der bei anderen Inkompatibilitäten empfohlene zweistündige Anwendungsabstand ausreichen, sondern die Substanzen sollten im Abstand von 12 Stunden aufgetragen werden. Bei einer solchen undurchführbaren Kombinationsverordnung könnten mit dem Hinweis auf die Inkompatibilität zwei Zubereitungen abgerechnet werden.

Entsprechende Erfahrungen für weitere Wirkstoffe können in der Apothekenpraxis schrittweise zusammengestellt werden, um so die standardisierte Vorgehensweise auf immer mehr Zubereitungen auszudehnen. ← tmb