

# ArzneimForsch DrugRes

## Arzneimittel Forschung Drug Research

### Prinzipien und Perspektiven der medikamentösen Prävention

Symposium der Paul-Martini-Stiftung 2008  
in Verbindung mit der Deutschen Akademie  
der Naturforscher Leopoldina  
am 14./15. November 2008 in Berlin

Dokumentation der Vorträge in Abstracts

Wissenschaftliche Leitung:  
Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz



online  
[www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Sonderdruck aus Band 58, Nr. 11 (2008)

## Inhalt

Scriba, P. C., Schwartz, F. W. <i>Einführung</i>	2	<b>IV. Prävention von Krebserkrankungen</b>	
<b>I. Allgemeiner Stellenwert der medikamentösen Prävention</b>		Gärtner, R. <i>Medikamentöse Krebsprävention – Antioxidantien, Selen und Jod</i>	19
Schwartz, F. W. <i>Prävention durch Ärzte</i>	3	Rittmaster, R. <i>5<math>\alpha</math>-Reductase Inhibitors and Prostate Cancer – Beyond PCPT</i>	21
Stuppardt, R. <i>Prävention aus Sicht der Krankenkasse</i>	3	zur Hausen, H. <i>Prävention von Pappillomvirus-bedingten Krebserkrankungen</i>	22
Danner, M. <i>Prävention aus der Patientenperspektive</i>	5	<b>Pre-Dinner Lecture</b>	
Götte, D. <i>Prävention aus Sicht der Industrie</i>	6	Scriba, P. C. <i>Wer braucht Jodtabletten?</i>	23
<b>II. Medikamentöse Prävention von Stoffwechselkrankheiten</b>		<b>V. Prävention von Herz/Kreislauf-Krankheiten</b>	
Bornstein, S. R. <i>Prävention des Typ 1-Diabetes</i>	7	von Schacky, C. <i>Prävention der koronaren Herzerkrankung</i>	24
Hauner, H. <i>Diabetes mellitus Typ 2</i>	9	Berger, K. <i>Prävention des Schlaganfalls</i>	25
Kramer, W. <i>Medikamentöse Prävention und Therapie von Stoffwechselkrankheiten: Obesitas</i>	10	Rütten, H. <i>Möglichkeiten der medikamentösen Prävention bei Hypertonie</i>	26
Muntau, A. C. <i>Medikamentöse Prävention von Stoffwechselstörungen bei Kindern</i>	11	<b>VI. Prävention im Bereich Skelett/Verdauung</b>	
Pfeiffer, A. F. H. <i>Mangelernährung (Vitamin D, Folsäure, Calcium, Eisen)</i>	12	Glaeske, G. <i>Osteoporose</i>	28
Windler, E. <i>Optimierung der Blutfette bei Erwachsenen</i>	14	Zimmer, S. <i>Fluorid – unverzichtbar für die Kariesprävention</i>	29
<b>III. Verhütung von Infektionskrankheiten</b>		<b>Schlussvortrag</b>	
Schmitt, H.-J. <i>Impfen als effektive Präventionsmaßnahme bei Kindern</i>	15	Rosenbrock, R. <i>Wozu brauchen wir ein Präventionsgesetz?</i>	31
Vollmar, J. <i>Impfungen zur Prävention bei Erwachsenen</i>	16	<b>Anschriften der Referenten</b>	33
Löscher, T. <i>Impfungen in der Reisemedizin</i>	16		

## Einführung

Welchen Stellenwert haben Medikamente im Rahmen aller anderen Möglichkeiten zur Prävention? Welche Rolle spielen sie in der Prävention, vor allem der Primärprävention? Was bringt bereits die nicht-medikamentöse Prävention, und wie viel Mehrnutzen bringen Medikamente? Und was bringen Medikamente allein, wenn die Zielperson eine nicht-medikamentöse Prävention nicht akzeptiert? Das umreißt die Fragestellungen dieses Symposiums.

Das Sozialgesetzbuch V legt in § 20 fest, dass die Krankenkassen Leistungen zur Primärprävention vorsehen sollen, die ... den allgemeinen Gesundheitszustand verbessern und insbesondere einen Beitrag „zur Verminderung sozialbedingter Ungleichheit von Gesundheitschancen erbringen“. Demnach gehört die Primärprävention zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung. Dennoch werden vielfach Defizite in der Prävention beklagt. Sie sollten durch das in dieser Legislaturperiode geplante Präventionsgesetz zumindest teilweise abgebaut werden. Doch ist dieses Gesetzesvorhaben wegen erheblicher Meinungsunterschiede über wesentliche Inhalte und über Zuständigkeiten bei der Prävention gescheitert.

Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR) definierte in seinem Gutachten 2000/2001 Primärprävention als „die generelle Vermeidung auslösender oder vorhandener Teilursachen (darunter: Risikofaktoren) bestimmter Erkrankungen oder ihre individuelle Erkennung und Beeinflussung. Sie setzt vor Eintritt einer fassbaren biologischen Schädigung ein. Gesundheitspolitisches Ziel der Primärprävention ist die Senkung der Inzidenzrate oder der Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krankheit bei einem Individuum oder einer (Teil-)Population.“

Um der gesamten Bevölkerung oder einer Risikogruppe eine bestimmte Prophylaxe (Prävention) empfehlen zu können, sollten lt. Sachstandsbericht 1994 folgende Voraussetzungen bezüglich der zu vermeidenden Gesundheitsstörung erfüllt sein:

- angemessene Häufigkeit,
- medizinische Relevanz,
- volkswirtschaftliche Bedeutung,
- zuverlässige Vorbeugung mit angemessenen Aufwendungen, ohne dass die Prophylaxe selbst ein unvertretbares Risiko mit sich bringt.

Vor diesem Hintergrund sollen der Stand und die Perspektiven für Medikamente zur Prävention kritisch analysiert werden. Kritisch auch deshalb, weil bei medikamentöser Prävention immer von einzelnen Seiten Vorwürfe laut werden, dass hierdurch Noch-Gesunde zu Kranken umdeklariert und medikalisiert würden.

Wir haben wieder Wissenschaftler aus Universitäten und Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden zu diesem Symposium eingeladen. Wir danken den Gästen, Referenten und Vorsitzenden, dass sie dieser Einladung gefolgt sind. Wir freuen uns dabei besonders, dass auch der diesjährige Nobelpreisträger für Medizin, Prof. Dr. Harald zur Hausen, am Symposium mitwirkt, trotz der zahlreichen anderen Termine, die diese Ehrung mit sich bringt. Wir gratulieren sehr herzlich!

Unser Dank gilt auch der Paul-Martini-Stiftung, die dieses Symposium gemeinsam mit der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina durchführt. Der Akademie möchten wir von dieser Stelle aus noch einmal zur Ernennung zur nationalen Akademie der Wissenschaften durch Bundespräsident Horst Köhler und Bundesforschungsministerin Dr. Annette Schavan im Juli dieses Jahres gratulieren.

Das Programm des Symposiums wurde erstellt unter Mitwirkung des Vorstands der Paul-Martini-Stiftung, die vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) getragen wird. Auch dafür möchten wir danken. Und zu guter Letzt möchten wir nicht unerwähnt lassen, dass die Planung und Vorbereitung dank der hervorragenden Hilfe von Frau Barbara Schwalbach in der Geschäftsstelle der Paul-Martini-Stiftung wieder eine große Freude war.

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
*Ludwig-Maximilians-Universität München*

Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz  
*Medizinische Hochschule Hannover*

# I. Allgemeiner Stellenwert der medikamentösen Prävention

## Prävention durch Ärzte

---

**Friedrich Wilhelm Schwartz**

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Die Bedeutung von Prävention wächst in der Medizin aller Industriestaaten. Soweit es die Rolle der Ärzte betrifft, fällt für Deutschland auf, dass in allen Abschnitten der ärztlichen Weiterbildungsordnung für Fachgruppen mit direktem Patientenkontakt Prävention als weiterbildungspflichtige Berufsaufgabe bereits festgeschrieben ist. In der Realität gibt es fachspezifisch erhebliche Unterschiede, die sowohl die präventiven Möglichkeiten als auch ihre tatsächliche Praktizierung in der Versorgung treffen. Teilweise haben Ärzte deutlich mehr Präventionswissen, als sie unter den bisherigen Alltagsbedingungen von Praxis und Klinik oder unter den derzeitigen

Vorgaben der Sozialversicherung umsetzen können; teilweise sehen sie sich auch überfordert, wenn die Präventionsaufgaben vor allem in Verhaltens- oder Setting-Bereiche ihrer Patienten hineinreichen. Medikamentöse Prävention hat neben ihrem hohen Stellenwert im Bereich Impfen und Substitution weitere niedrigschwellige Potenziale, um Defizite in Verhaltensbereichen zu kompensieren. Trotz ihrer oft einfach scheinenden Anwendbarkeit bedarf es auch hier wissenschaftlicher und praktischer Risikoabwägungen. Das gilt gleichermaßen für entsprechende präventive ärztliche Aufgaben in bevölkerungsmedizinischen Bereichen (Public Health).

## Prävention aus Sicht der Krankenkasse

---

**Rolf Stuppardt**

Bundesverband der Innungskrankenkassen, Bergisch Gladbach

Über Jahrzehnte stand die Behandlung manifester Erkrankungen im Mittelpunkt des Handelns von Krankenkassen. Die WHO mahnte bereits 1977 mit ihrer Charta „Health for all“ einen Perspektivenwechsel zur Gesunderhaltung an. Dieser Perspektivenwechsel ist inzwischen eingeleitet. Im Rahmen der §§ 20 bis 26 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch) engagieren sich die Krankenkassen zunehmend intensiver und mit beachtlichem Erfolg auf dem Gebiet der Vermeidung, der Früherkennung und der Verhütung von Krankheiten. So hat die gesetzliche Krankenversicherung im vorliegenden Berichtsjahr 2006 [1] ihr Engagement in der Prävention und Gesundheitsförderung weiter ausgeweitet. Außerbetriebliche

Präventions- und Gesundheitsförderungsmaßnahmen um 26% zu. Über gesundheitsfördernde und präventive Interventionen in Lebenswelten – z. B. Schulen, Betrieben etc. – wurden den Schätzzahlen zufolge 4,3 Millionen Menschen in über 26000 Einrichtungen und Betrieben erreicht. Die Zahl der Teilnehmer an primärpräventiven Kursen stieg um 17% von 1,2 Millionen auf 1,4 Millionen; insgesamt wurden 5,7 Millionen Personen erreicht. Die bislang vorliegenden Zahlen für das Berichtsjahr 2007 weisen auf eine nochmalige Steigerung dieser Kennzahlen hin. Das finanzielle Engagement für die Primärprävention und betriebliche Gesundheitsförderung übertraf mit Ausgaben in Höhe von 232 Milli-

onen Euro das gesetzlich vorgesehene Ausgabensoll von 2,74 Euro je Versicherten deutlich. Dies unterstreicht, dass die Krankenkassen in der Primärprävention und betrieblichen Gesundheitsförderung ein wichtiges und zukunftssträchtiges Handlungsfeld sehen.

## Welchen Stellenwert haben Arzneimittel in der Prävention?

Mit einem Leben ohne Krankheiten ginge ein Traum in Erfüllung. Die Entwicklung der Impfstoffe und die damit verbundene weltweite Ausrottung z. B. der Pocken sind ein Meilenstein auf dem Weg dorthin. Versuche, Krankheiten mit Hilfe von Arzneimitteln gar nicht erst entstehen zu lassen, sind also zum Teil erfolgreich.

Aber nicht überall ist die Prävention mit Arzneimitteln die Maßnahme der Wahl. Auch für wirksame Medikamente wurden Empfehlungen zum Einsatz der Prävention wieder zurückgenommen, weil die verwendeten Substanzen ihr Ziel zwar erreichten, ihr Einsatz auf die Dauer aber zu riskant war. Prägnantes Beispiel für ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis ist die Hormonersatztherapie, deren Gefahren in den letzten Jahren erkannt und zu einem erheblichen Einbruch bei der Verordnung geführt haben [2]. Andere Maßnahmen, wie beispielsweise die Behandlung gesunder Männer und Frauen mit dem blutverdünnenden Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS) zur Vorbeugung eines Herzinfarktes, halten der Prüfung nicht eindeutig stand [3]. Bei neuen Medikamenten ist der Nutzen naturgemäß noch nicht abschließend bewertbar. So wird beispielsweise die Schutzimpfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für junge Mädchen seit März 2007 auch in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen und von den Krankenkassen bezahlt. Es wird aber noch längere Zeit dauern, bis sicher ist, ob die Impfung tatsächlich hilft, wie lange der Schutz anhält und wie sie auf andere HPV-Typen wirkt. Eine jüngst im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichte Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass HPV-geimpfte Frauen mehr Vorstufen von durch andere Typen verursachten Gebärmutterhalskrebs zeigen [4]. Es wird befürchtet, dass geimpfte Frauen sich in einer falschen Sicherheit wähnen und die bestehende, bewährten Vorsorgeuntersuchungen gegen das Zervix-Karzinom nicht mehr in ausreichendem Maße in Anspruch nehmen.

Prävention umfasst grundsätzlich mehr als die medikamentöse Behandlung von Risikofaktoren. Unsere Versicherten müssen die Fähigkeit erlernen, ihre Gesundheitspotenziale zu fördern, Risiken, soweit möglich, zu vermeiden oder zu reduzieren und mit Behinderungen aktiv umzugehen. Auch relativ preiswerte Medikamente verursachen in der Dauertherapie im Ergebnis deutliche Kosten. Jeder 4. Erwachsene in Deutschland leidet an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ca. 37 Mio. Erwachsene und 12 Mio. Heranwachsende sind übergewichtig oder adipös. Diabetes vom Typ II beispielsweise ist in hohem Maße durch Ernährungsgewohnheiten und

Übergewicht bestimmt. Fast die Hälfte der Diabetesfälle in Deutschland wäre durch einfache Verhaltensänderungen zu verhindern [5]. Ein Drittel der Deutschen kümmert sich nicht um seine Gesundheit. Sie glauben, zuwenig Zeit, zuwenig Geld und nicht genug Wissen zu haben, um sich vor Krankheiten zu schützen [6]. Eine der größten Herausforderungen für die Prävention ist, Menschen aus einfachen Schichten zu erreichen. Diese fühlen sich oft durch unsere Maßnahmen nicht ausreichend angesprochen, gleichzeitig ist Krankheit und Gesundheit wesentlich bestimmt durch die allgemeine Lebenslage. Ein niedriges Ausbildungsniveau beispielsweise wirkt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse vergleichbar stark wie negative Auswirkungen von erhöhtem Blutdruck, schlechten Cholesterinwerten und Übergewicht zusammen [7].

Die Einstellung der Menschen zur medikamentösen Prävention ist höchst unterschiedlich. Ein Teil bevorzugt gerade bei chronischen Erkrankungen die Einnahme eines Medikamentes vor einer im Vergleich langwierigen Veränderung des Lebensstils, auch wenn erstere den Nachteil hat, dass mit dem Absetzen des Mittels auch die Wirkung nicht mehr gegeben ist. Andererseits werden sinnvolle Maßnahmen nicht ergriffen, weil Versicherte teilweise zu skeptisch gegenüber Medikamenten sind und die Nebenwirkungen fürchten. Prominentes Beispiel ist hier die Diskussion um den unzureichenden Impfschutz von Kindern bei Masern und mögliche vermeidbare Todesfälle durch eine Verpflichtung zur Impfung.

Ein Vergleich des Nutzens medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen zur Prävention krankt daran, dass es wenige Studien gibt, die vergleichend untersuchen, welches Vorgehen effizienter ist. Zahlreiche Studien befassen sich mit der präventiven Wirkung der Medikamente selbst, z. B. der von cholesterinsenkenden Mitteln auf den Verlauf der koronaren Arteriosklerose und Myokardinfarkt. Der Einfluss von Änderungen im Lebensstil ist weit weniger intensiv erforscht. Die vereinzelt vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Medikation und Prävention zu vergleichbaren Behandlungserfolgen führen können [8]. Ein Vergleich von medikamentösen Maßnahmen mit sekundärer Prävention nach Herzinfarkt im Hinblick auf Nutzen, Wirksamkeit und Kosten beispielsweise ergab folgendes: Maßnahmen wie Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und salzarme Kost sowie ein sportlicher Lebensstil erzielen jede für sich vergleichbare bis stärkere positive Effekte auf die Gesamtmortalität im Vergleich zur Medikation. Die Kosten pro gerettetem Leben pro Jahr lagen bei medikamentösen Maßnahmen zwischen 1278 und 20452 Euro, bei präventiven Anstrengungen gingen sie gegen Null [9].

## Fazit

Eine wirksame medikamentöse Behandlung mit Medikamenten ohne Nebenwirkungen gibt es nicht. Grundvoraussetzung für den Einsatz ist, dass der Nutzen die

Risiken bzw. den möglichen Schaden immer überwiegt. Hier brauchen wir mehr (Langzeit-) Studien, die den Grad der Innovation messen und bewerten. Dort, wo die Prävention mit Medikation die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt, hat sie einen hohen Stellenwert. Bei vergleichbaren therapeutischen Ergebnissen sind wegen der geringeren Risiken und der Kostengünstigkeit nicht-medikamentöse primärpräventive Maßnahmen der Arzneimitteltherapie vorzuziehen. Eine der wichtigsten Aufgaben ist es, Unterstützenswertes, Ambivalentes und Unbewiesenes zu unterscheiden, sowohl in der medikamentösen als auch der nichtmedikamentösen Prävention. Die Einrichtung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen hat hier die Diskussion zwischen Wissenschaftlern, Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen intensiviert. Diese Diskussion gilt es zweckdienlich mit allen Verantwortlichen fort zu entwickeln.

## Literatur

- [1] GKV Dokumentation 2006: Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Primärprävention und Betrieblichen Gesundheitsförderung. Essen: MDS; Januar 2008.
- [2] Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss S, *et al.* Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer*. DOI: 10.1002/ijc.23655.
- [3] Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, *et al.* NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63.
- [4] Haug CJ. Human Papillomavirus Vaccination – Reasons for Caution. *N Engl J Med*. 2008;359:861–2.
- [5] Schwartz FW. Gesundheitspolitik im 21. Jahrhundert – Aus wissenschaftlicher Sicht und im Blick auf den Reformbedarf. *Gesellschaftspolitische Kommentare*. 2000;41(1):3–6.
- [6] Infas Studie im Auftrag der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände; April 2008.
- [7] Mulcahy R, Daley L, Graham I, Hickey N. Level of education, coronary risk factors and cardiovascular disease. *Irish Med J*. 1984;77(10):316–8.
- [8] Sleight P, Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:1454.
- [9] Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gesundheitswesen in Deutschland – Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Sondergutachten. Band 1.: Demographie, Morbidität, Wirtschaftlichkeitsreserven und Beschäftigung. Bonn; 1996.

## Prävention aus der Patientenperspektive

Martin Danner

BAG SELBSTHILFE e.V., Düsseldorf

(1) Aus Patientensicht ist es höchst wünschenswert, dass über Maßnahmen der Prävention und Gesundheitsförderung Krankheiten vermieden, Erkrankungen frühestmöglich erkannt und bei bestehenden Erkrankungen Verschlimmerungen vermieden oder zumindest gehemmt werden können. Dies gilt auch für medikamentöse Prävention.

Andererseits sind gerade Krankheitsängste, die Angst vor dem plötzlichen Tod mit ganz massiven Emotionen verbunden. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten ist es daher wichtig, dass gerade präventive Maßnahmen – seien es nun medikamentöse oder nichtmedikamentöse Maßnahmen – auf der Basis einer gesicherten Erkenntnisgrundlage getroffen werden.

Dies bedeutet zunächst einmal zweierlei:

- a) Es bedarf hinreichend abgesicherter diagnostischer Möglichkeiten, um Risikopersonen möglichst frühzeitig erkennen zu können. Nur wenn die Erkenntnislage zur Analyse der Risikoprofile ausreichend

abgesichert ist, macht es Sinn, über die Ausgestaltung von Settings nachzudenken, mit denen Risikosituationen bestmöglich erfasst werden können.

- b) Neben der Klärung der Risikosituation muss es natürlich ausreichende Erkenntnisse darüber geben, dass die in Rede stehende Intervention tatsächlich den Patientinnen und Patienten einen Nutzen bringt bzw. der Nutzen in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken der Intervention steht.

Dies muss anhand valider Studien belegt sein, die sich auf die entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte beziehen. Eine Präventionsmaßnahme geht ins Leere, wenn sich bei einer Patientin oder einem Patienten zwar ein Messwert verändert, aber ansonsten kein relevanter Risikofaktor minimiert werden kann. Studien, die sich nur auf Surrogatparameter beziehen, können den Nutzen medikamentöser Präventionsmaßnahmen in vielen Fällen nicht belegen.

(2) Die Forderung nach hinreichenden Erkenntnissen zu Risikoprofilen und zum Nutzen medikamentöser Präventionsmaßnahmen sollte nicht als skeptischer Vorbehalt verstanden werden. Im Gegenteil: Gerade aus Patientensicht ist es höchst wünschenswert, dass die Forschung in diesem Bereich weiter vorangetrieben wird. Jedes Leid, das über Prävention vermieden wird, sollte für alle Akteure im Gesundheitswesen Ansporn genug sein, hier weiter voranzukommen.

Dies gilt auch für den Kostenaspekt. Zwar werden gerade medikamentöse Präventionsmaßnahmen immer wieder als sehr kostenintensiv beschrieben. Oftmals fehlt dabei aber die Überlegung, dass die Nichterkrankung vieler Menschen und die Verhinderung der Verschlimmerung ein bislang unausgeschöpftes Potenzial für Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen darstellen.

Auch in diesem Feld bedarf es aber künftig verbesserter Erkenntnisse. Es bleibt abzuwarten, ob die aktuell diskutierte Einführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln insoweit eine Hilfestellung bieten wird, um auch zur Einführung oder Nichteinführung medikamentöser Präventionsmaßnahmen rationale Entscheidungen treffen zu können. Eines darf man dabei nicht verhehlen: Auch in Patientenkreisen wird kritisch diskutiert, ob z. B. die Risiko-Kosten-Nutzen-Relation so beschaffen ist, dass man allen jungen Mädchen in Deutschland eine Human Papilloma Virus (HPV)-Impfung zuteil werden lassen sollte.

(3) Zum Abschluss ist auf die ganzheitliche Perspektive der Prävention hinzuweisen. Zunächst einmal ist es

wichtig zu betonen, dass es sich beim Patienten nicht um eine willenlose Risikoperson handelt, die man von der einen in die andere Präventionsmaßnahme „hineinschleusen“ kann. Gerade im Bereich der Prävention kommt es darauf an, den Patienten als mündigen Entscheider zu begreifen, der eigenverantwortlich über seine Teilnahme an Präventionsmaßnahmen entscheidet. Dies bedingt eine objektive, laienverständliche Informationsgrundlage zu Risikoprofilen und zu Risiken, zum Nutzen und – im Hinblick auf Zu- und Aufzählungen – auch zu Kosten medikamentöser Präventionsmaßnahmen. Eine solche Informationsgrundlage muss künftig unbedingt geschaffen werden.

Ferner muss auch die medikamentöse Prävention in der Lebenswelt der Betroffenen eingebettet sein. Die Vorstellung, dass es bei der medikamentösen Prävention nur um die Einnahme von Medikamenten – d. h. ein isoliertes Verhalten – gehe, lässt den Stand der aktuellen Präventionswissenschaften völlig außer Betracht. Es muss vielmehr geklärt werden, in welchen Settings Präventionsmaßnahmen am besten greifen können.

Dieses lebensweltorientierte Denken schließt natürlich die Überlegung mit ein, dass eine medikamentöse Maßnahme immer nur ein Teil eines ganzen Straußes an Maßnahmen sein kann. Eine Veränderung des Lebensstils, Gewichtsreduktion, ausreichende Bewegung, Wissensvermittlung, Medikation, nichtmedikamentöse Maßnahmen, die Vermeidung sonstiger Gesundheitsrisiken – all dies muss auf den individuellen Patienten jeweils zugeschnitten sein, um einen optimalen Effekt erzielen zu können.

## Prävention aus Sicht der Industrie

Dieter Götte

Basilea Pharmaceutica International Ltd., Basel (Schweiz)

Prävention mit Arzneimitteln ist für die Bevölkerung und alle Akteure im Gesundheitssystem von herausragender Bedeutung, besitzt sie doch ein großes Potenzial, die gesundheitliche Allgemeinverfassung wesentlich zu verbessern. So sind etwa fünf der neun Risikofaktoren, die zusammen ca. 90% des Risikos für einen akuten Herzinfarkt ausmachen, durch Medikamente günstig zu beeinflussen: Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas. Schutzimpfungen gehören zu den effektivsten und kostengünstigsten Präventionsmaßnahmen überhaupt.

Die strikte Trennung nach Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention wird im Arzneimittelbereich nicht durchgängig angewendet. Beispielsweise lässt sich mit den gleichen Medikamenten die Knochenstruktur vor (primär) und nach (sekundär) dem Auftreten von Wirbel- oder Knochenbrüchen verbessern. Dies gilt auch für die positive Beeinflussung von Risikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall.

Deutschland liegt mit ca. 3,8% der Gesundheitsgesamtausgaben (9,3 Mrd. Euro für Prävention und Gesundheitsschutz von insgesamt 245 Mrd. Euro in 2006)

für die Prävention im internationalen Vergleich im Mittelfeld. Exakte Daten dazu, welchen Anteil darin die Prävention mit Medikamenten hat, sind leider nicht verfügbar.

Trotz ihrer großen Bedeutung findet die medikamentöse Prävention im Entwurf des deutschen Präventionsgesetzes vom 27. November 2007 keine Erwähnung. Das ist schwer verständlich, zielt das Gesetz doch eigentlich auf eine umfassende Nutzung der Prävention zur Steigerung der öffentlichen Gesundheit und zur Begrenzung der Ausgaben für Krankheiten ab, und dazu könnten auch entsprechende Medikamente beitragen. Stand bei den Autoren des Entwurfs die Furcht im Vordergrund, medikamentöse Prävention könne dahingehend missverstanden werden, dass weite Teile der Bevölkerung zu Kranken gemacht werden? Oder die Absicht, kategorisch weitere Arzneimittelausgaben zu vermeiden, auch um den Preis von Mehrausgaben an anderen Stellen im Gesundheitssystem?

Im März 2008 wurde das Präventionsgesetz bereits zum zweiten Mal gestoppt, weil sich Bund und Länder nicht über die Verteilung der Geldmittel einigen konnten. Aus Sicht der Industrie ist dies allerdings kein Schaden, da der bisherige Entwurf viel zu kurz greift.

Breit angelegte gesundheitsökonomische Betrachtungen könnten sicher falsche Befürchtungen und auch das Silodenken überwinden helfen. Solche Betrachtungen dürften ohnehin künftig häufiger angestellt und als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden – etwa im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Erstattungsfragen. Solche Analysen brauchen präventive Medikamente nicht zu scheuen, vorausgesetzt, die Analysen stellen die Arzneimittelkosten zu allen volkswirtschaftlichen Kosten und Kosteneinsparungen in Relation und nicht nur zu Arzneimittelkosteneinsparungen an anderer Stelle.

## II. Medikamentöse Prävention von Stoffwechselkrankheiten

### Prävention des Typ 1-Diabetes

---

**Stefan R. Bornstein**

Zentrum für Innere Medizin und Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Der Typ 1-Diabetes (Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen und macht etwa 10 % aller Diabeteserkrankungen aus. Diese Form des Diabetes tritt gehäuft in Personen europäischer Abstammung auf und betrifft mehr als zwei Millionen Menschen in Europa und Nordamerika mit steigender Tendenz. Die globale jährliche Erkrankungsrate betrug im Jahr 2000 3%. Hochrechnungen zufolge wird im Jahr 2010 die Inzidenz um 40 % höher sein als im Jahr 1998. Dieser rasante Anstieg der Erkrankungsrate wird auf globale Veränderungen von Lebens- und Umweltbedingungen bei gleichzeitiger Ausweitung der genetischen Prädisposition zurückgeführt.

Die Pathogenese des Typ 1-Diabetes ist durch das Eindringen von autoaggressiven T-Lymphozyten in die Langerhans-Inseln des Pankreas mit nachfolgender Zerstörung der Insulin produzierenden Betazellen gekennzeichnet. Die Aktivierung solcher T-Zellen ist multifaktoriell bedingt und umfasst sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren (Viren, radioaktive Strahlung, Nahrungszusätze etc.) oder eine direkte Zerstörung des Pankreas durch lokale Entzündungsprozesse. Es wird vermutet, dass mehr als 10 Gene an der Pathogenese des Typ 1-Diabetes beteiligt sind, worunter genetische Variationen in den Genen für das humane Leukozytenantigen (HLA) und Insulin mit insge-

samt 60% die größte familiäre Komponente darstellen. Nicht minder bedeutend für die Empfänglichkeit von Typ 1-Diabetes sind zwei negative Regulatoren (CTLA4 und LTP) der T-Zellaktivierung. Alle genannten Genprodukte sind an der Antigenpräsentation und damit der T-Zellaktivierung beteiligt und dienen als primäres Ziel in der Prävention des Typ 1-Diabetes.

Bereits während der präklinischen Phase der Diabetesentwicklung sind Autoantikörper gegen verschiedene Betazellantigene nachweisbar. Da ein Vorhandensein von Antikörpern die zukünftige Entwicklung der Erkrankung sehr verlässlich voraussagt, wird der Einsatz eines Antikörperscreening komplementär zu weiteren Maßnahmen der Risikostratifizierung diskutiert. Es besteht ein eindeutiger Konsens, dass die maximale Effektivität therapeutischer Maßnahmen mit dem Ziel der Eindämmung des Autoimmunprozesses nur in der präklinischen Phase erreicht werden kann. In den letzten Jahren hat sich damit ein Paradigmenwechsel in der Diabetesprävention vollzogen, wobei der Fokus heutzutage auf eine frühzeitige Identifizierung von Risikopersonen und den maximalen Erhalt der Betazellmasse gerichtet ist.

Derzeit diskutierte immuntherapeutische Ansätze zur Prävention des Typ 1-Diabetes umfassen neben der herkömmlichen Verabreichung systemischer Immunsuppressiva auch neuartige antigen-spezifische und nicht-antigen-spezifische Therapien.

Eine antigen-spezifische Prävention kann prinzipiell durch Verabreichung der cDNA (Vektor, zirkuläre DNA) (z.B. als Impfung), der partiellen Peptidsequenz oder des vollständigen Proteins des Autoantigens erreicht werden. In verschiedenen großen klinischen Studien wurde vor allem die präventive Wirkung des primären Autoantigens Insulin in Hochrisikopersonen getestet, jedoch mit wenig Erfolg. In Tierstudien konnte die Effektivität von verschiedenen antigen-spezifischen Interventionen in der präklinischen, nicht aber in der manifesten Phase nachgewiesen werden.

Die unspezifische Modulation des Immunsystems ist eine weitverbreitete Strategie bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Die breite Anwendung

des hochwirksamen Cyclosporins wurde aufgrund fulminanter Nebenwirkungen stark eingeschränkt. Potentielle Alternativen wie Nicotinamid, Bacille Calmette-Guerin oder diätetische Gluteneliminierung haben sich in Humanstudien als unwirksam erwiesen. Epidemiologische Studien berichteten jedoch von einer signifikanten Risikoabsenkung in Kindern durch diätetische Modulation des Immunsystems in der perinatalen Phase oder im ersten Lebensjahr. Klinische Studien an Nachkommen mit einem hohen Risiko für Typ 1-Diabetes untersuchen derzeit die Wirksamkeit von Vitamin D<sub>3</sub>, Fischöl und hydrolysiertes Kuhmilch für die Prävention dieser Erkrankung.

Neuartige therapeutische Ansätze zielen auf die direkte Modulation der Aktivität autoaggressiver T-Lymphozyten ab. In diesem Kontext sind antigen-spezifische regulatorische T-Zellen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Funktion der autoaggressiven T-Lymphozyten direkt und indirekt zu hemmen, in den Schwerpunkt des Forschungsinteresses gerückt. Der Vorteil einer Induktion regulatorischer T-Zellen gegenüber der systemischen Immunsuppression besteht in deren hochspezifischer und hochselektiver Wirkweise. Eine Expansion funktioneller regulatorischer T-Zellen unter Einsatz aktivierender Zytokinkombinationen oder Sirolimus konnte erfolgreich in klinischen Studien an Patienten mit Typ 1-Diabetes gezeigt werden. Neue Strategien testen derzeit auch die Wirksamkeit von Antikörpern gegen spezifische Oberflächenproteine (z.B. CD3), die essentiell für die Antigenpräsentation und Aktivierung autoaggressiver T-Lymphozyten sind. Vorläufige Ergebnisse von Studien mit neu diagnostizierten Diabetikern sind im Hinblick auf den Erhalt der Betazellmasse und der Betazellfunktion vielversprechend. Kombinationstherapien mit Anti-CD3-Antikörpern und entweder systemischen Immunmodulatoren, die Betazellfunktion stimulierenden Substanzen (Exenatide) oder Autoantigenen (Insulin, C-Peptid, Proinsulin) haben sich in Transplantpatienten und in Tierversuchen bezüglich der Induktion und langfristiger Aufrechterhaltung von Immuntoleranz als wirksam erwiesen. Erste klinische Studien testen derzeit die Effektivität solcher Kombinationsstrategien als therapeutische Alternativen für Typ 1-Diabetes.

## Diabetes mellitus Typ 2

**Hans Hauner**

Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München

Die Zahl der Patienten mit Typ 2-Diabetes ist in Deutschland in den letzten Jahrzehnten dramatisch angestiegen und nimmt kontinuierlich weiter zu. Derzeit werden mehr als 8% aller Deutschen oder rund 7 Millionen Menschen wegen eines bekannten Typ 2-Diabetes mellitus ärztlich betreut. Angesichts der damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitssystem stellt sich immer mehr die Frage, wie sich diese Krankheit wirksam verhindern lässt. Da der Typ 2-Diabetes durch ungünstige Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel und falsche Ernährung maßgeblich gefördert wird, wird ein hohes Präventionspotenzial von 70 bis 90% angenommen.

Es ist daher eine besondere Herausforderung für das Gesundheitssystem, Menschen mit erhöhtem Risiko für Typ 2-Diabetes frühzeitig zu identifizieren und die Manifestation der Krankheit durch gezielte Interventionsmaßnahmen zu verhindern. Grundsätzlich ist eine Diabetesprävention durch Lebensstilintervention oder Medikamente, aber auch durch Kombination beider Ansätze möglich. Am besten belegt durch mehrere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien ist bislang die Prävention des Typ 2-Diabetes durch Lebensstilintervention. Allerdings war in den bisherigen Studien nur eine Minderheit der Teilnehmer in der Lage oder willens, die entsprechenden Empfehlungen umzusetzen, so dass auch alternative Präventionsinstrumente dringend benötigt werden. In mehreren Studien an Personen mit gestörter Glukosetoleranz, der Vorstufe des Typ 2-Diabetes, wurde das Potenzial von Metformin,

Acarbose, Rosiglitazon, Troglitazon und Orlistat untersucht, die Diabetesentwicklung zu verzögern. Dabei konnte eine Reduktion der Diabeteskonversion um 25 bis 60% beobachtet werden. Ein direkter Vergleich einzelner Antidiabetika fand dabei nicht statt, so dass derzeit keine fundierten Aussagen zu Unterschieden im Präventionspotenzial der einzelnen Substanzen möglich sind. Besonders interessant waren die Ergebnisse des Diabetes Prevention Program (DPP), in dem Metformin mit Lebensstilintervention verglichen wurde. Insgesamt erwies sich die Lebensstilintervention als wirksamer als die Metformingabe. Bei den jüngeren Teilnehmern in der höchsten Body Mass Index (BMI)-Kategorie war aber Metformin gleichwertig, so dass sich daraus möglicherweise differenzielle Strategien in Abhängigkeit vom Patientenprofil ableiten lassen. Mehrere laufende Studien dieser Art werden diesbezüglich bald neue Ergebnisse liefern. Insgesamt ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Prävention des Typ 2-Diabetes bereits heute gut belegt.

Zusammenfassend stellen verschiedene Medikamente neben der Lebensstilintervention eine zusätzliche Option zur Diabetesprävention dar, die vor allem für Personen in Frage kommt, bei denen sich eine Lebensstilintervention als nicht erfolgreich erweist oder die eine solche ablehnen. Die aktuelle Datenlage bietet eine gute Basis, um flächendeckend angelegte Strategien zur Diabetesprävention zu entwickeln. Damit erscheint eine Senkung der hohen Kosten dieser Erkrankung und ihrer Folgen durchaus im Bereich des Möglichen.

# Medikamentöse Prävention und Therapie von Stoffwechselkrankheiten: Obesitas

Werner Kramer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt a. M.

Heutzutage sind mehr als eine Milliarde Menschen übergewichtig und mehr als 300 Millionen sind klinisch adipös mit einem Body Mass Index von mehr als 30 kg/m<sup>2</sup>. Adipositas ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von Typ 2-Diabetes, eine Erkrankung von endemischem Ausmaß mit derzeit etwa 200 Millionen Erkrankten weltweit.

Adipositas gehört zu einem Cluster von Faktoren, wie Glucoseintoleranz, atherogene Dyslipidämie und Bluthochdruck, den man als Metabolisches Syndrom bezeichnet und welcher ein hohes Risiko für die Entwicklung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen darstellt. Die Pathobiochemie des Metabolischen Syndroms ist sehr komplex, wobei Konsens darüber besteht, dass die Orchestrierung der Einflussgrößen übermäßige Kalorienzufuhr, Mangel an körperlicher Aktivität und individuelle genetische Disposition wesentlich zu einer Funktionsstörung der Insulin-sezernierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas und zu einer Insulinresistenz in Insulin-sensitiven Organen wie dem Skelettmuskel und der Leber führt. Für die Behandlung und Prävention der Adipositas und der Folgeerkrankung Diabetes spielt daher die Beeinflussung der Energiebilanz des Organismus eine wesentliche Rolle. Energiehomöostase besteht dann, wenn die tägliche Aufnahme an Nahrung und Kalorien dem täglichen Energiebedarf durch Grundumsatz, körperliche Aktivität und Wärmeproduktion entspricht. Die metabolische Homöostase wird bestimmt durch ein Gleichgewicht zwischen der Aufnahme von Nährstoffen im Gastrointestinaltrakt und ihrer Rückresorption in der Niere, der Biosynthese in der Leber und der Niere, der Speicherung als Fett oder Glykogen im Fettgewebe, der Leber und im Muskel und dem Energie- bzw. Nährstoffverbrauch, besonders in Gehirn und Muskel. Eine Vielzahl von hormonellen Signalen steuern die Energiehomöostase im Sinne einer Akut- und Langzeitregulation. Mehr als 30 Peptidhormone, die im wesentlichen zwei Gruppen – orexigenen (Nahrungsaufnahme-stimulierenden) und anorexigenen (Nahrungsaufnahme-hemmenden) Hormonen – zugeordnet werden können, sind als ursächliche Faktoren in der Regulierung des metabolischen Gleichgewichts beschrieben worden.

Alle diese Peptide, ihre Rezeptoren und die von ihnen angesprochenen Signalwege sind prinzipiell als mögliche pharmakologische Interventionsstellen geeignet. Dennoch stehen heutzutage Patienten und Ärzten lediglich drei Präparate mit drei Wirkmechanismen für die Behandlung der Adipositas mit einer Behandlungsdauer von länger als 4 Wochen zur Verfügung; Hauptgründe hierfür liegen in den hohen Anforderungen an ein Medikament zur Behandlung der Adipositas:

- Hohe Medikamentensicherheit, minimale Nebenwirkungen
- Hohe Wirksamkeit mit 10 bis 20 % Gewichtsverlust
- Aufrechterhaltung des erzielten Therapieerfolgs und Verhinderung der Gewichtszunahme nach Therapieende
- Nachhaltige Verbesserung der metabolischen Parameter des Zucker-, Fett- und Energiestoffwechsels
- Kein Suchtpotenzial
- Akzeptable Behandlungskosten

Aufgrund der komplexen Regulation der Energiehomöostase und der Involvierung vieler Organe gibt es prinzipiell folgende Möglichkeiten für Adipositas-Medikamente:

- (A) Hemmung der Aufnahme von Nährstoffen durch den Gastrointestinal-Trakt
- (B) Stimulierung des Metabolismus („Verbrennung“) von aufgenommenen Nährstoffen
- (C) Stimulierung der Ausscheidung von Nährstoffen

Bei den prinzipiellen Ansätzen (A) und (B) gibt es wiederum zahlreiche Möglichkeiten, entweder über direkte pharmakologische Beeinflussung der Transport- und Biosynthesewege in den peripheren Organen oder über die zentrale Wirkung durch Beeinflussung der orexigenen und anorexigenen Signalwege, während für eine Stimulierung der Ausscheidung hochkalorischer Nährstoffe eigentlich nur die Hemmung der Transportprozesse in der Niere geeignet sind.

Aus der Literatur und Patentreferenz lässt sich entnehmen, dass derzeit weltweit an mehr als 100 pharmakologischen Targets zur Behandlung der Adipositas intensiv gearbeitet wird. In früher klinischer Erprobung am Menschen sind etwa 50 Präparate für etwa 15–20 neue molekulare Targets, wobei insbesondere Antagonisten des Endocannabinoid-Systems im Zentrum des Interesses stehen.

# Medikamentöse Prävention von Stoffwechselstörungen bei Kindern

Ania C. Muntau

Molekulare Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München

Genetische Erkrankungen, die zu Störungen des Intermediärstoffwechsels führen, sind einzeln betrachtet selten (*orphan diseases*), betreffen jedoch in ihrer Summe eines von 500 Kindern. Präzise und tief greifende Kenntnisse zu den zugrunde liegenden genetischen, biochemischen und molekularen Pathomechanismen sind eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung pharmakologischer Therapiekonzepte. Da bisher nur wenige hundert der mindestens 6000 Erkrankungen im Detail erforscht sind, können viele angeborene Stoffwechselstörungen bisher nicht zufriedenstellend behandelt werden.

Die diätetische Therapie ist weiterhin eine wichtige Säule bei der Behandlung genetisch bedingter Stoffwechselerkrankungen. Die „klassischen“ Medikamente, die sowohl in der akuten Stoffwechselkrise als auch im Rahmen der Dauertherapie zum Einsatz kommen, sind L-Carnitin bei organischen Azidurien (renale Ausscheidung toxischer Stoffwechselprodukte) sowie Natriumbenzoat bzw. Natrium-Phenylbutyrat bei Harnstoffzyklus-Defekten (alternative Stickstoffelimination). Darüber hinaus gelang in den letzten Jahren die Entwicklung einer Reihe neuer medikamentöser Therapiemaßnahmen, die durch das Verständnis der molekularen Krankheitsursachen eine kausale Behandlung bis dahin unbehandelbarer Erkrankungen ermöglicht haben. Einige wichtige Beispiele hierfür sind:

## *Aminosäuren-Stoffwechselstörungen*

Bei vielen Patienten mit Tyrosinämie Typ I (Defekt der Fumarylacetoacetat-Hydrolase) kann heute durch eine Behandlung mit NTBC (2-2-Nitro-4-trifluor-methylbenzoyl-1,3-cyclohexandion) die früher fast ausnahmslos im frühen Kindesalter erforderliche Lebertransplantation verzögert oder sogar ersetzt werden.

## *Kreatin-Stoffwechselstörungen*

Kreatinbiosynthese-Defekte (Defekt der Arginin-Glycin-Amidino-transferase oder der Guanidinoacetat-Methyltransferase) führen zu einem systemischen Mangel an Kreatin und Kreatinphosphat. Die orale Supplementation mit Kreatin führt zu einer Besserung der extrapyramidalen Symptome, zu Entwicklungsfortschritten und zu einer Rückbildung der zerebralen Krampfanfälle.

## *Lysosomale Speichererkrankungen*

Für einige der teilweise sehr schwer verlaufenden lysosomalen Speichererkrankungen (z. B. Morbus Gaucher, Mucopolysaccharidose Typ I, Mucopolysaccharidose Typ VI, Morbus Pompe, Morbus Fabry) stehen heute erfolgreiche Enzymersatztherapien zur Verfügung.

## *Kongenitale Defekte der Glykosylierung*

Bei Patienten mit Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-Ib) führt eine orale Therapie mit Mannose zu einer Normalisierung der biochemischen Parameter und der z. T. lebensbedrohlichen gastrointestinalen Symptome.

Durch neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der funktionellen Genomik wurde die Aufmerksamkeit von Wissenschaftlern in der anwendungs- und therapieorientierten Forschung in jüngster Vergangenheit auf eine bisher wenig beachtete Gruppe von Erkrankungen gelenkt. Es handelt sich um Erkrankungen mit gestörter Proteinfaltung und *loss of function*, die von den klassischen neurodegenerativen Erkrankungen mit Aggregat- und Amyloidbildung (Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson) abzugrenzen sind.

Ausgangspunkt waren klinische Beobachtungen bei Patienten mit Phenylketonurie, der häufigsten angeborenen Störung des Aminosäurestoffwechsels durch Defekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH). Wir konnten zeigen, dass Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), der natürliche Kofaktor des defekten Enzyms, in pharmakologischen Dosen bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zu einer Reduktion der Phenylalanin-Konzentrationen im Blut, zu einer Verbesserung der Enzymaktivität und damit zu einer Korrektur der biochemischen und klinischen Erkrankungsfolgen führt [1]. Diese Erkenntnis bedingte einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Phenylketonurie, nämlich den Ersatz der belastenden Therapieform einer lebensbegleitenden, strengen synthetischen Diät durch die Einnahme pharmakologischer Dosen einer natürlichen, körpereigenen Substanz. BH<sub>4</sub> wurde in den USA in diesem Jahr als *orphan drug* zugelassen. Untersuchungen zum zugrunde liegenden Wirkmechanismus führten zu der Erkenntnis, dass Mutationen im PAH-Gen Proteinfehlfaltung und eine Instabilität der Konformation des PAH-Proteins

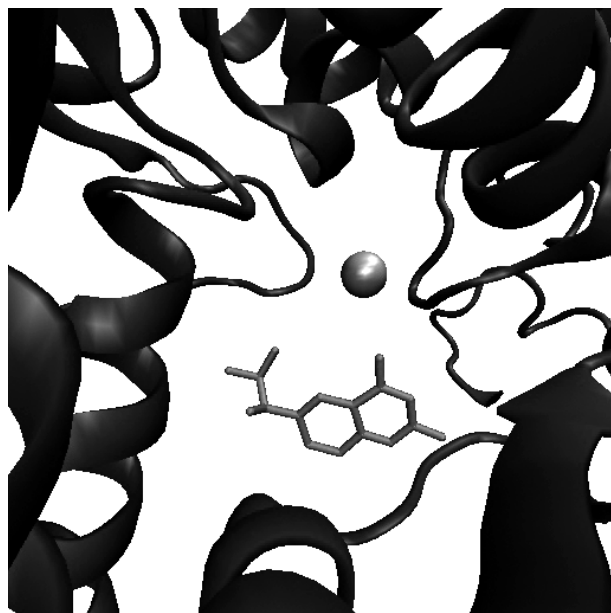


Abb. 1: Aktives Zentrum der Phenylalaninhydroxylase mit Eisenatom (Kugel) und Kofaktor Tetrahydrobiopterin BH<sub>4</sub> (Stabmodell).

verursachen [2]. Die Gabe des Kofaktors BH<sub>4</sub> korrigiert im Sinne eines *pharmacological chaperone* die Proteinfaltung, stabilisiert das Protein und bewirkt hierdurch eine Normalisierung der Enzymfunktion.

Von einer Modellerkrankung für eine genetische Erkrankung, die zu schwerer neurologischer Symptomatik und Intelligenzverlust führt, entwickelt sich die Phenylketonurie nun also zur Modellerkrankung für eine medikamentös behandelbare Proteinfaltungserkrankung

mit *loss of function*. In unserer weiteren Arbeit prüfen wir in einem systematischen Ansatz die Hypothese, dass eine Vielzahl von genetischen Erkrankungen beim Menschen mit einer Störung der Proteinfaltung und konsekutivem Funktionsverlust des betroffenen Proteins einhergeht und diese durch *small molecules* therapeutisch beeinflussbar ist.

Zusammenfassend betrachten wir unsere Arbeit am Patienten und unsere Forschungsaktivitäten als einen Beitrag zur Unterstützung eines wichtigen gesellschaftspolitischen Anliegens, nämlich der Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit *orphan diseases*. In den letzten Jahren ist es gelungen, eine Reihe neuer pharmakologischer Therapien für Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen zu etablieren. Aktuelle Forschungsergebnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass in Zukunft weitere bisher unbehandelbare Erkrankungen einer medikamentösen Therapie zugeführt werden können und damit eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und/oder der Langzeitprognose von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen in greifbare Nähe rückt.

## Literatur

- [1] Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmaier H, Hoffmann B, Sommerhoff C, *et al.* Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment in mild phenylketonuria. *New Engl J Med.* 2002;347:2122–32.
- [2] Gersting SW, Kemter KF, Staudigl M, Messing DD, Danecka MK, Lagler FB, *et al.* Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. *Am J Hum Genet.* 2008;83:5–17.

## Mangelernährung (Vitamin D, Folsäure, Calcium, Eisen)

Andreas F. H. Pfeiffer

Abteilung für Klinische Ernährung, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Bergholz-Rehbrücke

Niedrige Serumspiegel von 25-OH-Cholecalciferol (25OH-Vit D3) sind weit verbreitet und assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz zahlreicher Erkrankungen in epidemiologischen Studien einschließlich erhöhtem Frakturrisiko, Diabetes mellitus, Hypertonie und verschiedenen Malignomen. Prospektive randomisierte Studien einer Vit. D3-Supplementation in einem moderaten Bereich

um 400–500 IU/Tag ergaben gemischte Ergebnisse und zeigten in einer Metaanalyse eine kleine aber signifikante Reduktion der Gesamtmortalität. In der größten Studie mit über 34000 postmenopausalen Frauen der Women's Health Initiative (WHI) mit 400 IU/Tag Vit. D und 1000 mg Calcium zeigten sich Nebenwirkungen wie eine etwas erhöhte Inzidenz von Nierensteinen bei mo-

deraten Effekten auf den Knochen. Kardiovaskuläre Ereignisse waren unverändert, es zeigte sich aber auch nur ein geringer Effekt auf den Blutdruck oder das Körpergewicht. Osteoporosestudien weisen darauf hin, dass höhere Dosen von mehr als 800 IU Vit. D/Tag für eine Reduktion von Frakturen erforderlich sind. In epidemiologischen Studien liegt die günstigste Serumkonzentration von 25OH-Cholecalciferol in einem Bereich, der mit etwa 1000 IU Vit. D3/Tag erreicht wird.

Momentan bleibt zu belegen, dass höhere Dosen an Vitamin D tatsächlich zu einer Abnahme der mit Vit. D3-Mangel assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Malignomen führen, oder ob sie lediglich Epiphänomen eines anderen Prozesses sind, der durch Vit. D3-Gabe bei Erwachsenen nicht zu beeinflussen ist. Es fehlen ausreichende Daten zur Sicherheit derartiger Dosen. Eine generelle Anreicherung in Lebensmitteln ist gegenwärtig unzureichend abgesichert, und weitere Studien, insbesondere zur Sicherheit höherer Vit. D3-Dosen, sind erforderlich.

Die Calcium-Aufnahme liegt in allen Altersgruppen unterhalb der empfohlenen Norm. Hoher Milchkonsum als Calcium-Quelle erhöht bei Kindern und Jugendlichen die Knochenmasse und verringert ihr Risiko, als Erwachsene ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Calcium-Supplemente haben bei älteren Frauen einen moderaten Effekt auf das Frakturrisiko bei Osteoporose. Eine dauerhafte Einnahme ist erforderlich, da der Effekt relativ schnell nach Beenden der Substitution nachlässt. Nebenwirkungen wie Obstipation sind moderat, und Nierensteine waren in einigen Studien vermindert – wahrscheinlich durch die Komplexbindung von Oxalaten, deren intestinale Resorption dadurch verhindert werden kann.

Da Calcium Fettsäuren bindet, führt die Supplementation zu einem moderaten Fettverlust im Stuhl, der das Körpergewicht etwas reduzieren kann, was auch in der WHI-Studie (0,3 kg in 7 Jahren) beobachtet wurde. Bei Niereninsuffizienten wurde eine Zunahme atherosklerotischer Plaques mit Calcium-basierten Phosphatbindern beobachtet. Eine kleinere, ganz aktuell publizierte Studie weist auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Calcium-Supplemente ohne Vit. D3 bei älteren Frauen hin. Insgesamt wird also die Calcium-Supplementation bei älteren Frauen nicht mehr als harmlos betrachtet, und ihr therapeutischer Gewinn wird angesichts effektiverer Möglichkeiten der Osteoporosetherapie kritisch betrachtet.

Eisenmangel tritt nicht selten auf und kann spätestens durch die klassischen Zeichen der mikrozytären hypochromen Anämie erkannt werden. Klinisch ist wahrscheinlich eher ein Überschuss im normalen Bereich bedenklich. Eisen ist durch die Fenton-Reaktion mit dem Redoxstoffwechsel verbunden und kann zur Radikalbildung und Peroxidation von Zellkomponenten beitragen. Tatsächlich wurde postuliert, dass der Schutz von prämenopausalen Frauen vor Atherosklerose mit dem zyklusbedingten Blut- und damit Eisenverlust verbunden ist. Epidemiologisch ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mit der Höhe der Ferritinspiegel korreliert. Eisen akkumuliert in Makrophagen und wird durch das Protein Hepsidin reguliert. Etwas erhöhte Eisenspiegel in Makrophagen, auch in atherosklerotischen Plaques, scheinen zur Atherosklerose beizutragen. Bemerkenswerterweise zeigte sich in klinischen Studien mit wiederholten Aderlässen, die effektiv die Hepsidin- und Eisenspiegel absenken können, keine Reduktion der Ereignisse bei vorbestehender Atherosklerose, während jüngere Studienteilnehmer in Subgruppenanalysen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erfuhren. Offenbar sind auch hier nur frühe Interventionen erfolgreich, während die fortgeschrittene Atherosklerose therapieresistent ist, was allerdings zu belegen bleibt.

Das Methionin-Stoffwechselprodukt Homocystein ist bei hereditär bedingter Überproduktion mit vaskulären Komplikationen verknüpft. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom gehen regelhaft mit erhöhten Homocysteinspiegeln einher, die folglich mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko dieser Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wurden. Folsäure spielt im Abbauweg zusammen mit den B-Vitaminen eine wichtige Rolle, und die Homocysteinspiegel können durch Gabe dieser Vitamine effektiv gesenkt werden. In prospektiven Studien mit placebokontrollierter Gabe von Folsäure konnte trotz effektiver Reduktion der Homocysteinspiegel keine signifikante Reduktion von Ereignissen erzielt werden. Auch hier wurden Studienkollektive mit manifester Atherosklerose untersucht, so dass die Studien nur für diese Situation der Sekundärprävention gelten. Obwohl durchaus möglich ist, dass Folsäure das Auftreten einer Atherosklerose günstig beeinflussen kann, reicht die aktuelle Evidenz nicht für die Empfehlung einer präventiven Folsäuregabe aus.

## Optimierung der Blutfette bei Erwachsenen

Eberhard Windler

Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf arteriosklerotischer Grundlage sind heute die Haupttodesursache beider Geschlechter. Moderne Präventions- und Therapiestrategien machen es jedoch möglich, Arteriosklerose aufzuhalten und einen großen Teil der kardialen Ereignisse zu vermeiden oder zumindest in ein höheres Alter aufzuschieben.

Senkung des LDL-Cholesterins und die Anhebung des HDL-Cholesterins sind effektive Maßnahmen, Plaques zu stabilisieren und Myokardinfarkte zu vermeiden. Dadurch werden die Mortalität und Morbidität gesenkt, was sich in einer Reduktion interventioneller und operativer Eingriffe, der Manifestation von Herzinsuffizienz und Senkung der Hospitalisierung niederschlägt. Darüber hinaus lassen sich auch zerebrale Insulte und Komplikationen der arteriellen Verschlusskrankheit vermeiden und Angina pectoris-Anfälle – vermutlich durch Verbesserung der endothelialen Dysfunktion – reduzieren.

Primär- und Sekundärpräventionsstudien<sup>1)</sup> wie 4S, CARE oder HPS haben in unterschiedlichen Subgruppen – charakterisiert durch verschiedene Risikoprofile – klar den Wert der Korrektur von Fettstoffwechselstörungen belegt. CARDS und ASCOT haben beispielsweise den Effekt einer Lipidtherapie zusätzlich zur Behandlung von Diabetes bzw. Hypertonus belegt. Diese Studien wurden mit Statinen durchgeführt, so dass für sie als erwiesen gelten kann, dass kardiovaskuläre wie zerebrovaskuläre Ereignisse mit dem Resultat einer signifikanten Mortalitätssenkung reduziert werden können.

Auch wenn keine andere Substanzklasse eine derartige Datenbasis aufweisen kann, liegen doch ausreichend Endpunktstudien zu Cholestyramin, Fibraten und Nikotinsäure vor, die den klinischen Einsatz rechtfertigen. Der ist deshalb von praktischer Relevanz, da die Kombination mit weiteren Lipidtherapeutika in vielen Fällen notwendig ist, um die in Leitlinien niederge-

legten therapeutischen Ziele zu erreichen. Ionenaustauscher haben sich über Jahrzehnte bewährt und sind heute in verträglicheren Formulationen erhältlich. Auch Ezetimib kann mit gleichem Ziel einer weiteren LDL-Senkung angewandt werden, wobei die Erfahrung mit dieser neueren Substanz notgedrungen eingeschränkt ist. Beide erlauben es, den Statin-Effekt zu verstärken bzw. sehr hohe Statin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen zu vermeiden.

Schon die 4S-Studie hat gezeigt, dass eine Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels auf ein niedrigeres Niveau das kardiovaskuläre Risiko weiter reduziert. Weitere Studien wie HPS und TNT<sup>1)</sup> haben diese These bestätigt, ohne dass heute eine untere therapeutische Grenze klar definiert wäre. Trotz aggressiver LDL-Senkung ist es dennoch nicht gelungen, das kardiovaskuläre Risiko um wesentlich mehr als 50% zu reduzieren. Deshalb ist es angezeigt, auch den zusätzlichen therapeutischen Gewinn einer HDL-Erhöhung zu nutzen. Er ist mit Fibraten zumindest in der Sekundärprävention gesichert, für Nikotinsäurepräparate seit Jahrzehnten gezeigt. Wegen des asymptomatischen Verlaufs der Beziehung zwischen hohen HDL-Spiegeln und kardiovaskulärem Risiko muss allerdings damit gerechnet werden, dass der Erfolg der HDL-Anhebung bei niedrigem HDL-Cholesterin ausgeprägter ist und auch mit der kombinierten Behandlung von LDL- und HDL-Cholesterin ein deutliches Restrisiko bleibt.

Das allerdings kann auch eine Konsequenz des späten Einsatzes einer medikamentösen Lipidtherapie sein. Die Erfahrungen mit Genvarianten, die in den letzten Jahren identifiziert wurden, weisen auf den Effekt der Zeit eines niedrigen Cholesterins hin. Varianten, die dazu führen, dass das LDL-Cholesterin schon früh im Leben ca. 15% unter dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt, senken das kardiovaskuläre Risiko im weiteren Verlauf des Lebens um fast die Hälfte. Die Dauer der LDL-Senkung scheint also die Effizienz entscheidend anzuheben. Konsequente Senkung des LDL-Cholesterins zusammen mit einer Anhebung des HDL-Cholesterins macht zwar schon heute die Lipidtherapie zu einem der effektivsten Instrumente im Kampf gegen die Bedrohung durch arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, doch früher Beginn, also Prävention in jüngerem Alter, macht sie offenbar noch effektiver.

<sup>1)</sup> 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study.  
 CARE: Cholesterol and Recurrent Events.  
 HPS: Heart Protection Study.  
 CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study.  
 ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.  
 TNT: Treating to New Targets.

## III. Verhütung von Infektionskrankheiten

### Impfen als effektive Präventionsmaßnahme bei Kindern

**Heinz-Josef Schmitt**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co KG, Marburg

Die Erfolge des Impfens sind dramatisch. Pocken sind seit mehr als 30 Jahren eradiziert. Als die Weltgesundheitsorganisation 1988 die Polio-Eradikation ins Visier nahm, gab es weltweit noch rund 300 000 Poliofälle im Jahr – heute sind es beschränkt auf drei Krisenregionen der Welt weniger als 2000 Fälle. Neben der Elimination und der Eradikation von Krankheiten konnten durch Impfung viele weitere Krankheiten unter Kontrolle gebracht werden – Beispiel hierfür sind Pertussis, Diphtherie oder auch Tetanus. Noch kurz vor dem zweiten Weltkrieg starben in Deutschland (damalige Einwohnerzahl rund 65 Millionen) knapp 10 000 Kinder pro Jahr an Keuchhusten, Diphtherie und Masern – Krankheiten, die man heute auch in Deutschland durch Impfung verhindern könnte.

Impfungen führen – trotz der unzureichenden Umsetzung der Impfempfehlungen in Deutschland – zu Geldersparnis, die man für Deutschland sicher in einer Größenordnung von vielen Milliarden Euro ansiedeln darf. Nach einer Publikation der Harvard University ist Gesundheit aber nicht nur Folge, sondern auch Voraussetzung für Wohlstand – nur gesunde Kinder können sich optimal zu ihrem vollen Potenzial entwickeln und dann – als Erwachsene – Wohlstand schaffen.

Kinder besuchen verpflichtend (!) Gemeinschaftseinrichtungen des Staates oder anerkannter privater Träger. Den Leitern von Gemeinschaftseinrichtungen kommt daher nach Infektionsschutzgesetz die beson-

dere Verantwortung zu, die organisatorischen Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass sich Infektionskrankheiten an der jeweiligen Einrichtung nicht verbreiten können – ohne Impfen und ohne Impfpasskontrolle vor Eintritt in Kinderkrippe, Kindergarten oder Schule geht das nicht. Die Leiter der Einrichtungen müssen insbesondere dafür Sorge tragen, dass Kinder, die wegen einer Krankheit nicht geimpft werden dürfen, vor Infektionen geschützt sind (Herdenimmunität; soziale Verantwortung). Andersherum betrachtet dürfen HBsAg-positive Kinder Gemeinschaftseinrichtungen besuchen, ohne sich als potentielle Ansteckungsquelle zu „outen“ – die Hepatitis B-Impfung ist ja für alle Kinder ab einem Alter von 2 Monaten öffentlich empfohlen.

Weiterer Nutzen von Impfungen sind die Prävention von Krankheiten, die nicht direkte Ziele der Impfung sind (z.B.: Schlaganfall wird verhindert durch die Impfung gegen Windpocken oder Influenza) und die Prävention oder gar Rückdrängung von Antibiotika-Resistenzen.

Impfungen sind insgesamt eine Voraussetzung für ein Zusammenleben auf dem heutigen Niveau der Mobilität, des Handels, der Medizin, der Wissenschaft und des Wohlstandes für alle Kreise der Bevölkerung. Der enorm hohe Nutzen von Impfungen hat dazu geführt, dass Routine (!)-Impfungen ein Menschenrecht des Kindes darstellen, wie auf einer UN-Konferenz in New York hervorgehoben wurde.

## Impfungen zur Prävention bei Erwachsenen

---

**Jens Vollmar**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

Impfstoffe haben erheblich zum dramatischen Rückgang der Infektionskrankheiten im letzten Jahrhundert beigetragen. Wichtige Erfolge waren dabei die Eradikation der Pocken und der massive Rückgang von Erkrankungen wie Polio und Masern. Diese Erfolge wurden im Wesentlichen durch Impfprogramme bei Kindern erreicht. Durch verbesserte Kenntnisse der Immunologie und Epidemiologie der Erreger sind in den letzten Jahren zunehmend aber auch neue Impfstoffkonzepte für Erwachsene in den Fokus des Interesses der Impfstoffentwickler gerückt. Einige Impfstoffe, wie Pertussis-, Pneumokokken- und Varizellenimpfstoffe, die bisher vorwiegend bei Kindern eingesetzt wurden, werden deshalb gezielt weiterentwickelt zum Einsatz bei Erwachsenen. Darüber hinaus konnte für eine zunehmende Anzahl von Krebsarten eine infektiöse Ursache gesichert werden, z. B. die humane Papillomvirusinfektion als Ursache für Gebärmutterhalskrebs und *Helicobacter pylori* als Ursache für Magenkrebs. Impfstoffe für diese neuen Wege der Krebsprävention sind in den letzten Jahren verfügbar geworden bzw. in der Entwicklungsphase. Vor allem durch den Einsatz moderner Technologien gelingt es, gezielt Impfstoffe zu entwickeln, die für weitere nicht-

pädiatrische Zielgruppen relevant sind. Diese innovativen Technologien, wie z. B. moderne Adjuvantien, erlauben die Immunantwort zu verstärken und können damit einen verbesserten Schutz insbesondere für immungeschwächte und ältere Personen bewirken. Es gibt sogar Anlass zur Hoffnung, dass dadurch in Zukunft Impfungen nicht nur prophylaktisch, sondern auch therapeutisch eingesetzt werden können, und dies nicht nur gegen Infektionskrankheiten, sondern auch bei Karzinomen und anderen Erkrankungen, wie z. B. Allergien. Daneben erlangen Impfstoffe eine zunehmende Bedeutung als effektive Präventionsmaßnahme gegen Gefahren durch Erreger, die bisher noch nicht existieren, aber in Zukunft eine Bedrohung für die Gesundheit der gesamten Bevölkerung darstellen könnten, z. B. durch Bioterrorismus oder eine Influenzapandemie.

Mit dem Zuwachs des Wissens über Epidemiologie, Pathogenese und Immunologie von Infektionskrankheiten sowie dem gleichzeitigen Einsatz und der Weiterentwicklung neuer Technologien kann auch in Zukunft insbesondere bei Erwachsenen mit einer steigenden Anzahl neuer Impfkonzepete gerechnet werden.

## Impfungen in der Reisemedizin

---

**Thomas Löscher**

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München

Internationale Migration und Reisetätigkeit nahmen in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zu und erreichten im Jahr 2007 einen neuen Höchststand mit mehr als 900 Millionen internationalen Reisen ([www.unwto.org](http://www.unwto.org)). Allein von Deutschland aus erfolgten über 43 Millionen touristische Auslandsreisen ([www.reiseanalyse.de](http://www.reiseanalyse.de)), davon 31 Millionen in Länder mit reisemedizinischer Relevanz, zu denen auch die Mittelmeerländer gehören. Fast 4 Millionen Reisende besuchten tropische und subtropi-

sche Entwicklungsländer, in denen ein deutlich erhöhtes Risiko für Erkrankungen vor allem infektiöser Genese besteht und in denen zahlreiche Infektionskrankheiten endemisch sind, die in Deutschland nicht oder nicht mehr auftreten. Hieraus ergeben sich einerseits relevante Gesundheitsrisiken für den Reisenden während und nach der Reise. Andererseits verursachen Importerkrankungen zusätzliche Belastungen des Gesundheitswesens in Deutschland. Neben zusätzlichen Kosten stellen Im-

portinfektionen häufig besondere Herausforderungen an die behandelnden Ärzte und Krankenhäuser dar. Bei einigen Infektionen besteht zudem das Risiko einer Weiterübertragung, zum Teil mit erheblicher seuchenhygienischer Bedeutung.

Im Mittelpunkt der Prävention Reise-assoziiierter Erkrankungen steht die reisemedizinische Beratung. Bei der Information über Gesundheitsrisiken und ihrer Vermeidung spielen Impfungen eine besondere Rolle. Heute stehen zahlreiche Impfungen zur Verfügung, die das Risiko reisemedizinisch relevanter Infektionskrankheiten verhindern oder zumindest drastisch reduzieren können (Tab. 1). Auch für Reiseimpfungen sind die Grundlagen der Anwendung in Deutschland die Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut ([www.pei.de](http://www.pei.de)) und die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de)). Wichtige Zusatzinformationen geben die ‚Empfehlungen zu Reiseimpfungen‘ der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, DTG e.V., ([www.dtg.org](http://www.dtg.org)) sowie das jährlich aktualisierte Informationsheft ‚International Travel and Health‘ der Weltgesundheitsorganisation ([www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)).

**Tab. 1: Impfungen in der Reisemedizin<sup>a)</sup>.**

- Standardimpfungen
  - gegen Tetanus, Diphtherie, Polio, Hepatitis A, Hepatitis B
  - Impfkalender (STIKO-Empfehlungen)
    - Kinder-, Auffrisch- u. Indikationsimpfungen
- Vorgeschriebene Impfungen
  - gegen Gelbfieber, Meningokokken-Meningitis, andere möglich
- Indikationsimpfungen
  - gegen Typhus, Meningokokken-Meningitis, FSME, Japanische Enzephalitis, Tollwut, Influenza, Pneumokokken-Infektionen, Cholera, (Tbc)

<sup>a)</sup> Rechtliche Grundlage (IfSG): aktuelle STIKO-Empfehlungen ([www.rki.de](http://www.rki.de)); weitere Infos: DTG-Empfehlungen zu Reiseimpfungen ([www.dtg.org](http://www.dtg.org)).

## Vorgeschriebene Impfungen

Bislang war die Gelbfieberimpfung die einzige nach den internationalen Gesundheitsvorschriften vorgeschriebene Impfung. Der Nachweis dieser 10 Jahre gültigen, mit einem attenuierten Lebendimpfstoff erfolgenden Impfung wird bei Einreise in bestimmte Länder verlangt, insbesondere in einigen Gelbfiebergebieten in Afrika und Südamerika (aktuelle Länderliste unter [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)). Die Impfung kann auch indiziert sein bei Reisen in Risikogebiete ohne Einreisevorschrift, wie z.B. einige Regionen in Südbrasilien, Paraguay und Nordargentinien, in denen Gelbfieber seit Beginn 2008 auftritt. Die Kontraindikationen der Gelbfieberimpfung sind strikt zu beachten, da insbesondere bei Immunsupprimierten ein erhöhtes Risiko für schwere, zum Teil tödlich verlaufende Impfgelbfieber-Erkrankungen besteht.

Die neuen, seit 15. Juli 2007 gültigen internationalen Gesundheitsvorschriften sehen vor, dass ggf. auch weitere Impfungen bei der Einreise verlangt werden können (z. B. Poliomyelitis-Impfung). Saudi-Arabien verlangt bereits seit einigen Jahren eine gültige quadrivalente Impfung gegen Meningokokken-Meningitis (A, C, W135, Y) bei Einreise von Mekka-Pilgern.

## Standardimpfungen

Die reisemedizinische Beratung ist einer der wenigen Anlässe, um auch im Erwachsenenalter Impfungen anzusprechen, die unabhängig von der Reise durchgeführt und regelmäßig aufgefrischt werden sollten, wie die gegen Tetanus und Diphtherie. Bei Reisen in Gebiete, in denen die Polio noch nicht eradiziert wurde (zahlreiche Länder in Asien und Afrika) sollte ein aktueller Impfschutz vorliegen. Weitere Impfungen nach dem Impfkalender der STIKO (Pertussis, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Hepatitis B) sollten gegebenenfalls komplettiert werden und können bei fehlender Immunität auch für Erwachsene indiziert sein.

Eine aktive Hepatitis A-Impfung ist für alle nicht-immunen Reisenden in Länder mit hoher Inzidenz, das heißt alle Entwicklungsländer, anzuraten. Bei entsprechender Exposition, wie z. B. Verzehr von Muschelgerichten, kann ein Impfschutz bereits in Mittelmeerländern empfehlenswert sein. Die Hepatitis B-Impfung ist insbesondere indiziert für Reisende mit erhöhtem Risiko, sollte jedoch generell bei jeder Reiseimpfberatung als generell empfehlenswerte Impfung für alle Erwachsenen angesprochen werden.

## Indikationsimpfungen

Diese umfassen Impfungen bei erhöhten bzw. speziellen Expositionsrisiken, wie die Impfungen gegen Typhus abdominalis, Meningokokken-Meningitis, Tollwut, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Influenza, Pneumokokken-Infektionen, Cholera und Japanische Enzephalitis. Hier ist im Einzelfall abzuwägen, inwieweit epidemiologisch, geographisch und/oder expositionell begründete Risiken vorliegen. Wichtige Hinweise und Anhaltspunkte hierzu enthalten die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG; [www.dtg.org](http://www.dtg.org)) sowie der WHO ([www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)).

## Art und Qualität der Reiseimpfberatung

Zur Information von Reisenden und Reiseveranstaltern stehen heute zahlreiche Broschüren und elektronische Informationsquellen zur Verfügung, wie der Gesundheitsdienst des Auswärtigen Amtes ([www.auswaertigesamt.de](http://www.auswaertigesamt.de)) und andere Internetseiten (z.B. [www.gesundesreisen.de](http://www.gesundesreisen.de), [www.fitfortravel.de](http://www.fitfortravel.de), [www.crm.de](http://www.crm.de)). Dies kann jedoch die fachliche ärztliche Beratung des einzelnen

Reisenden nicht ersetzen. Diese ist Voraussetzung für Information, Aufklärung, Indikationsstellung und Durchführung von Reiseimpfungen.

Beratung und Indikationsstellung zu Reiseimpfungen erfordern vom Arzt detaillierte und aktuelle Kenntnisse über die Verbreitung und das tatsächliche Risiko impfpräventabler Erkrankungen im Reisegebiet, aber auch über mögliche Risiken und Kontraindikationen der einzelnen Impfungen. Verschiedene Untersuchungen zur Qualität der reisemedizinischen Beratung durch nicht speziell weiter- bzw. fortgebildete Ärzte haben erhebliche Defizite aufgezeigt. Die Tropeninstitute und die wenigen Ärzte mit der Zusatzweiterbildung Tropenmedizin in Deutschland können jedoch keine flächendeckende Beratung der Reisenden erbringen. Zur Qualifizierung reisemedizinisch tätiger Ärzte hat die DTG daher einen 32-stündigen Grundkurs Reisemedizin entwickelt, der von verschiedenen zertifizierten Veranstaltern angeboten wird ([www.dtg.org](http://www.dtg.org)) und bei erfolgreicher Abschlussprüfung zur Zuerkennung des DTG-Zertifikats ‚Reisemedizin‘ führt. 2003 wurde dieses Curriculum von der Bundesärztekammer als strukturierte curriculäre Fortbildung „Reisemedizinische Gesundheitsberatung“ anerkannt. Die so qualifizierten Ärzte in seiner Nähe kann der Reisende in Internetverzeichnissen suchen ([www.dtg.org](http://www.dtg.org), [www.frm-web.de](http://www.frm-web.de)). Voraussetzung für die Beibehaltung der Listung in diesen Verzeichnissen ist die Absolvierung von eintägigen Refresher-Kursen nach jeweils höchstens 3 Jahren.

### **Kosten und Kostenübernahme bei Reiseimpfungen**

Die Richtlinie ‚Schutzimpfungen‘ des Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmt die Leistungspflicht der GKV. Diese umfasst jedoch nur Impfungen, die auch in Deutschland als Standard- oder Indikationsimpfungen durch die STIKO empfohlen werden. Für Reiseimpfungen besteht keine Leistungspflicht. Zahlreiche Krankenkassen erstatten ihren Mitgliedern Reiseimpfungen mittlerweile jedoch als Satzungsleistung. Impfungen aus Anlass beruflich bedingter Reisen sind nach den Vorgaben der Biostoffverordnung zu Lasten des Arbeitgebers durchzuführen.

### **Nutzen von Reiseimpfungen**

Reiseimpfungen können das Risiko zahlreicher Reiseassoziiierter Infektionskrankheiten drastisch reduzieren. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen oder gar Impfschäden sind bei den heute zur Verfügung stehenden Impfstoffen und Beachtung der Kontraindikationen extrem selten. Neben dem Schutz des einzelnen Reisenden ergibt sich auch bei den Reiseimpfungen ein gesamtgesellschaftlicher Mehrwert durch die Verhinderung von Importinfektionen mit entsprechenden Behandlungskosten und der Gefahr einer weiteren Übertragung bei von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionen in Deutschland. So ist beispielsweise bei der Hepatitis A der deutliche Rückgang der Meldezahlen von über 6000 Fällen pro Jahr Mitte der 90er Jahre auf unter 1000 Fälle im Jahr 2007 vor allem auf die zunehmende Anwendung der Impfung bei Reisenden zurückzuführen. Die Hepatitis A-Impfung bei Reisenden ist zudem Kosten-Nutzen-effektiv, wenn man die Kosten der Impfung von Reisenden den direkten und indirekten Kosten der verhinderten Erkrankungen gegenüberstellt. Schließlich tragen Standard- und Nachholimpfungen bei Reisenden zur Herdimmunität in Deutschland bei und vermindern auch das Risiko der Einschleppung von hierzulande bereits eradizierten Infektionskrankheiten (z.B. Polio, Diphtherie).

### **Ausblick**

Derzeit sind verschiedene neue Impfstoffe mit reisemedizinischer Relevanz in fortgeschrittener klinischer Erprobung. Beispiele sind ein Zellkulturimpfstoff gegen Japanische Enzephalitis, quadrivalente Meningitis-Konjugatimpfstoffe, ein Typhus-Vi-Konjugatimpfstoff, ein Impfstoff gegen Hepatitis E sowie verbesserte Impfstoffe gegen Influenza einschließlich H5N1. Die klinische Entwicklung von Impfstoffen gegen Malaria und Dengue-Fieber zeigt zwar vielversprechende Fortschritte. Es ist derzeit jedoch nicht abzusehen, ob und wann diese tatsächlich zur Verfügung stehen werden. Schließlich besteht dringender Bedarf nach weiteren wirksamen Impfstoffen gegen so bedeutsame Infektionskrankheiten wie HIV/AIDS und Tuberkulose.

## IV. Prävention von Krebserkrankungen

### Medikamentöse Krebsprävention – Antioxidantien, Selen und Jod

Roland Gärtner

Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Einleitung

Reaktive Sauerstoffradikale spielen eine wesentliche Rolle in der Ätiologie von vielen Erkrankungen, speziell auch Karzinomen. Deshalb besteht ein großes Interesse daran, Antioxidantien als Prävention von Krebs einzusetzen. Die bisherigen prospektiven Studien mit Antioxidantien haben fast alle entweder keinen oder sogar einen negativen Effekt auf die Prävention von Karzinomen gezeigt. Dies gilt vor allem für  $\beta$ -Caroten, Vitamin A und Vitamin E, in einigen Studien wurde sogar eine erhöhte Mortalität nachgewiesen. Dies gilt aber nicht für Selen. Neuere Untersuchungen belegen auch, dass Jodid antioxidative Eigenschaften hat und Jod möglicherweise Brustkrebs verhindern kann oder sogar als adjuvante Therapie bei Brustkrebs eingesetzt werden könnte.

#### Antioxidantien

In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass eine Substitution mit Antioxidantien wie  $\beta$ -Caroten, Vitamin A und Vitamin E nicht den erwarteten antikanzerogenen Effekt hat, sondern in einigen Studien sogar die Mortalität erhöht. Die Gründe für den potentiell negativen Effekt sind sicher vielfältig. Freie Sauerstoffradikale haben nicht nur einen negativen Effekt, sondern sind auch essentiell im Stoffwechsel, um z.B. Krebszellen abzutöten. Eine zu effektive Erniedrigung der Sauerstoffradikale könnte eine Erklärung für den eher negativen Effekt sein. Die Menge der benötigten Antioxidantien ist unbekannt, schwankt individuell und die zugeführte Dosis kann entweder zu wenig, adäquat oder zu viel sein. Außerdem können Antioxidantien auch prooxidative Eigenschaften haben.

#### Selen

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Antioxidantien hat Selen selbst keine antioxidative Eigenschaft. Selen wird als Selenocystein, die 21. genomische Aminosäure, in das aktive Zentrum von bisher 25 bekannten Proteinen eingebaut, die vielfältige Wirkungen haben. Hervorzuheben sind die Glutathionperoxidasen (GPx), die für die Homöostase des Redoxsystems in Plasma, Zytoplasma und Zellkern verantwortlich sind. Eine Selensubstitution bewirkt somit keine direkte, dosisabhängige Redukti-

on der Sauerstoffradikale, sondern erhöht die enzymatische Aktivität der Enzymsysteme mit antioxidativen Eigenschaften. Durch eine ausreichend hohe Selensubstitution wird somit die Aktivität der Redoxsysteme verbessert, und es werden nicht nur dosisabhängig die freien Radikale vermindert.

In vielen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass es eine negative Korrelation zwischen Selenversorgung und Karzinominzidenz gibt. In wenigen prospektiven Studien konnte bisher auch gezeigt werden, dass eine Selensubstitution die Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen, kolorektalen Karzinomen und Prostatakarzinomen zumindest bei Männern signifikant reduzieren kann. In der größten Studie, der NPC-Studie (National Prevention of Cancer), in der über 10 Jahre 200  $\mu$ g/Tag Selenomethionin bei Männern mit Plattenepithelkarzinom der Haut geben wurde, konnte das primäre Endziel, die Verhinderung von Hautkrebs, nicht erreicht werden; allerdings war das sekundäre Endziel, die gesamte Karzinominzidenz, signifikant reduziert. Das relative Risiko (RR) für Karzinome betrug  $RR = 0,63$ , Karzinommortalität  $RR = 0,50$ , Prostatakarzinome  $RR = 0,51$  und kolorektale Karzinome  $RR = 0,46$ .

Die klinisch-experimentelle Forschung konnte bisher einige wichtige Mechanismen der Selenwirkung auf die Karzinomentstehung aufklären. Zwei Selenoenzym-Familien spielen offenbar eine wesentliche Rolle, die GPx sowie die Thioredoxin-Reduktasen (TrxR). Obwohl alle GPxs Hydroperoxide reduzieren, ist ihre physiologische Funktion doch sehr unterschiedlich. Die Überexpression der GPx4 in L292-Zellen z.B. verhindert die Zellproliferation und das Tumorstadium in Nacktmäusen. Die GPx2 ist am höchsten exprimiert in den Kryptenzellen des Darmes, auch in kolorektalen Adenomen, aber erniedrigt in Karzinomzellen. GPx1 und GPx2 Knock-out-Mäuse entwickeln spontan eine Ileokolitis und Darmkrebs sowie Hautkrebs nach  $\gamma$ -Bestrahlung. TrxR ist in Karzinomgewebe vermehrt exprimiert, und dies ist möglicherweise zu interpretieren als ein Versuch der Zellen, die maligne Transformation zu hemmen, da die TrxR den Tumorsuppressor p53 in einem aktiven Zustand hält.

Neben den Selenoenzymen scheinen aber auch niedermolekulare Selenverbindungen eine wesentliche Rolle zu spielen. Monomethylierte Verbindungen wie Se-methylselenocystein, Methylselenocyanat und Methanselenische Säure scheinen in der Chemopräventi-

on von Karzinomen effektiver zu sein als Selenomethionin und Selenit.

Selen scheint somit vielversprechender in der Krebsprävention zu sein als Antioxidantien. Daher wird zurzeit eine große multizentrische Studie in den USA durchgeführt. Diese SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) ist für einen Zeitraum von 12 Jahren angelegt. Bei über 32000 Männern soll die Hypothese überprüft werden, ob eine Substitution von Vitamin E (400 mg  $\alpha$ -Tocopherol/d) und/oder Selenomethionin (200  $\mu$ g/d) die Inzidenz des Prostatakarzinoms als primären Endpunkt signifikant reduzieren kann.

## Jod

Jod wird meist nur im Zusammenhang mit der Schilddrüse gesehen, aber relativ wenig ist bislang über die möglichen extrathyreoidalen Funktionen bekannt. Nur etwa ein Drittel des im menschlichen Körper vorkommenden Jods ist in der Schilddrüse bzw. den Schilddrüsenhormonen zu finden, der Rest ist extrathyreoidal lokalisiert und die Funktionen dieses Jods sind weitgehend unklar. Jodid hat antioxidative Eigenschaften. Es kann in Gegenwart von  $H_2O_2$  (Wasserstoffoxid) ein Elektron abgeben, wobei Jod ( $J_2$ ) entsteht, welches Thyrosin, Histidin und vor allem auch ungesättigte Fettsäuren jodieren kann. Insbesondere diese aus der Arachidonsäure oder Eicosapentaensäure entstehenden  $\delta$ -Jodlaktone hemmen das Wachstum von Thyreozyten und induzieren eine Apoptose. Aber auch in anderen Organen, die Jod aufnehmen können und eine Peroxidase besitzen, wie die Brustdrüse, scheinen diese Jodlaktone eine wichtige antiproliferative Rolle zu spielen.

Die Brustdrüse ist in der Lage, Jod aufzunehmen, speziell in der Schwangerschaft und während der Stillzeit sogar mehr als die Schilddrüse. Die laktierende Mamma und alle Oestrogenrezeptor-positiven Mammakarzinome exprimieren denselben Natrium-Jod-Symporter (NIS) wie die Schilddrüse. In epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Jodmangelstrumen und Mammakarzinom gezeigt werden. Offenbar ähneln sich die hyperplastischen Veränderungen der Mamma denen der Schilddrüse. Interessanterweise aber kann diese durch eine Zufuhr von Jod besser verhindert werden als mit Jodid, und in einer Studie bei Frauen mit benigner Mastopathie konnte dies auch belegt werden. Jod ( $J_2$ ) wird offenbar ebenso gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wie Jodid und scheint effizienter zu sein, diese hyperplastischen Veränderungen zu verhindern. Asiatische und vor allem japanische Frauen haben ein signifikant (5-fach) niedrigeres Mammakarzinom-Risiko. Sie nehmen Jod im Wesentlichen in Form von Jod, Jodat und Jodid auf, welche in Seetang und Algen enthalten sind.

In der gegenwärtigen Literatur wurde die geringere Inzidenz von Mammakarzinomen bei asiatischen Frauen meist in Zusammenhang mit natürlichen Oestrogenen in Soja gebracht. Eine interessante alternative Hypothese aber ist, dass es vielmehr das Jod ist, was zur Verhinderung des Mammakarzinoms führt. In der traditionellen östlichen Mammakarzinom-Therapie wird schon lange Seetang eingesetzt. In Tierversuchen konn-

te gezeigt werden, dass 5% Seetang in der Nahrung die Entstehung von chemisch erzeugten Mammakarzinomen signifikant verzögert. Bereits bestehende Tumore werden unter dieser Diät auch kleiner, ohne die Schilddrüsenfunktion zu beeinträchtigen. Die Tumore haben eine höhere Jodkonzentration als gesundes Gewebe, und dies kann durch Progesteron noch gesteigert werden. Die chronische Zufuhr von Jod kann die Inzidenz von chemisch induzierten Mammakarzinomen bei Ratten um 70% reduzieren.

Bei den menschlichen Mammakarzinomen wird in etwa einem Drittel der Fälle NIS exprimiert und radioaktives Jod aufgenommen. Interessanterweise wird diese Jodaufnahme im Gegensatz zur Schilddrüse durch Perchlorat nicht blockiert. Dadurch ergeben sich völlig neue therapeutische Ansätze. In einer kürzlich durchgeführten Pilotstudie wurden fünf Frauen mit bioptisch nachgewiesenem Mammakarzinom 4 Wochen mit 4 mg Jod behandelt und die Karzinome dann postoperativ untersucht. Es zeigte sich, dass 70% der Tumorzellen apoptotisch waren. Die Schilddrüsenfunktion bei diesen Frauen war normal. Jod scheint somit im Gegensatz zu Jodid weniger die Schilddrüsenfunktion zu beeinträchtigen.

In malignen humanen Brustdrüsenzellen (MCF7) konnte auch gezeigt werden, dass Jod und vor allem  $\delta$ -Jodlacton vergleichbar mit dem Effekt auf Thyreozyten sowohl die Proliferation signifikant reduzieren als auch eine Apoptose induzieren kann.  $\delta$ -Jodlacton kann sowohl in Thyreozyten als auch MCF7-Zellen nachgewiesen werden.

Es gibt somit zahlreiche Untersuchungen, die bereits gezeigt haben, dass eine ausreichend hohe Jodzufuhr nicht nur die hyperplastischen Veränderungen der Schilddrüse, sondern möglicherweise auch diejenigen der Mamma verhindern kann, und experimentelle Befunde belegen, dass die Tumorentstehung und Progression durch Jod verhindert werden kann.

## Literatur

- Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:189–196.
- Bardia A, Tjeyeh IM, Cerhan JR, *et al*. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: Systemic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:23–24.
- Brigelius-Flohé R. Selenium compounds and selenoproteins in cancer. *Chem Biodivers*. 2008;5:389–395.
- Dugrillon A, Bechtner G, Uedelhoven WM, *et al*. Evidence that an iodolactone mediates the inhibitory effect of iodide on thyroid cell proliferation but not on adenosine 3'-5'-monophosphate formation. *Endocrinology*. 1990;127:337–343.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, *et al*. The SU.VI.MAX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164:2333–2343.
- Peters U, Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*. 52. Forthcoming 2008.
- Upadhyay G, Singh R, Agarwal G, *et al*. Functional expression of sodium iodide symporter (NIS) in human breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;77:157–165.
- Venturi S. Is there a role for iodine in breast disease? *Breast*. 2001;5:379–382.

## 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors and Prostate Cancer – Beyond PCPT

Roger Rittmaster

Oncology Clinical Development, GlaxoSmithKline, Durham, NC (USA), and Department of Physiology and Biophysics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Canada)

The PCPT<sup>1)</sup> is the only, randomized, placebo-controlled trial to demonstrate efficacy for a preventative therapy for prostate cancer [1]. Almost 19,000 men with prostate-specific antigen (PSA) < 3.0 at baseline were randomized to receive either finasteride or placebo for 7 years. Finasteride reduced the incidence of prostate cancer, in spite of shrinking the prostate and making cancers easier to detect. Overall, there was a 25% reduction in prostate cancer detection, regardless of age, family history or race. Baseline serum PSA did, however, appear to make a difference. There was a 34% risk reduction in men with PSA < 1.0, but only a 19% risk reduction in men with a PSA 2.1–3.0 [1]. Also, finasteride use was associated with a 37% increase in high grade cancer (Gleason 7–10). Recent analyses indicate that finasteride did not cause high grade cancer, but rather increased the sensitivity of PSA and digital rectal examination for the detection of high grade cancer [2, 3]. Unfortunately, biases inherent in the PCPT make it impossible to give exact figures for high grade cancer risk reduction [4, 5]. Because there were many PSA-driven, for-cause biopsies, and over half the men enrolled in the PCPT trial were never biopsied, the magnitude of this bias can not be firmly established. On the other hand, finasteride's ability to enhance the utility of PSA for the diagnosis of prostate cancer may be as important as its ability to reduce prostate cancer diagnoses.

Finasteride is a selective inhibitor of type 2 5 $\alpha$ -reductase. Over the past several years, studies have demonstrated that type 1 5 $\alpha$ -reductase is over-expressed in prostate cancer compared to benign tissue and that dual inhibition of these enzymes inhibits growth of prostate cancer cells more than type 2 inhibition alone [6–8]. Dutasteride is a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor and is currently being evaluated for prostate cancer risk reduction in the REDUCE<sup>1)</sup> trial [9]. REDUCE is an international, 4-year, placebo-controlled trial that enrolled over 8,200 men between ages 50 and 75 with PSA 2.5–10 ng/ml and a single negative 6–12 core prostate biopsy. Repeat 10 core biopsies are performed after 2 and 4 years. The trial will report out in mid 2009. REDUCE avoids many of biases inherent in the PCPT. The negative baseline biopsy and PSA entry criteria ensure that the population is one that would be targeted for prostate cancer risk reduction. The study-mandated biop-

sies have kept extra PSA-driven biopsies to a minimum, largely removing the PSA bias to cancer diagnosis. The biopsy refusal rate at Year 2 was less than 3%, ensuring that both study arms have an equal chance for cancer diagnosis.

Autopsy studies have demonstrated that over 50% of men past age 50 have pathological prostate cancer. Therefore, any agent that reduces the risk of prostate cancer in elderly men must, in part, be controlling the growth of existing prostate cancers. For dutasteride to be successful in REDUCE, it must work partly by shrinking existing cancers. Several studies have been initiated to examine dutasteride's role in prostate cancer treatment from expectant management to combination therapy for castration-recurrent prostate cancer. The rationale and design of these studies will also be discussed.

### References

- [1] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:215–24.
- [2] Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, *et al.* Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1128–33.
- [3] Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, *et al.* Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection. *J Urol.* 2007;177:1749–52.
- [4] Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, *et al.* Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1366–74.
- [5] Redman MW, Tangen CM, PJG, *et al.* Finasteride Does Not Increase the Risk of High-Grade Prostate Cancer: A Bias-Adjusted Modeling Approach. *Cancer Prevention Res.* 2008; 1:182–6.
- [6] Festuccia C, Angelucci A, Gravina GL, *et al.* Effects of 5 alpha reductase inhibitors on androgen-dependent human prostatic carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131:243–54.
- [7] Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, *et al.* Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53:244–52.
- [8] Xu Y, Dalrymple SL, Becker RE, *et al.* Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4072–9.
- [9] Andriole G, Bostwick D, Brawley O, *et al.* Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol.* 2004;172:1314–7.

<sup>1)</sup> PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial.

REDUCE: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events.

# Prävention von Papillomvirus-bedingten Krebserkrankungen

**Harald zur Hausen**

Angewandte Tumorstudiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Die virale Ätiologie von Warzen des Menschen wurde erstmals 1907 von Ciuffo in Italien beschrieben. Mit Ausnahme einer seltenen, über erbliche Faktoren beeinflussten Haut-Papillomatose, der *Epidemodysplasia verruciformis*, wurde diese Infektion nicht mit malignen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Eigene Versuche, die zwischen 1968 bis hinein in die achtziger Jahre verbreitete Hypothese der Ätiologie des Zervixkarzinoms durch *Herpes simplex* Typ 2-Infektion molekularbiologisch zu untermauern, schlugen bereits Anfang der siebziger Jahre fehl. Die negativen Ergebnisse vor dem Hintergrund epidemiologischer Befunde, die infektiöse Faktoren als Ursache dieser Krebsform nahelegten, waren Anlass zur Suche nach anderen Lösungsmöglichkeiten. Zwischen 1974 und 1977 erschienen die ersten Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe als Arbeitshypothese, die Papillomviren als kausale Faktoren in Betracht zogen. Die Isolierung wichtiger anogenitaler Papillomvirus-Typen (HPV 6, 11, 16 und 18) gelang dann in den Jahren 1980–1984. In den Folgejahren konnte sowohl auf molekularbiologischer wie auch epidemiologischer Grundlage der kausale Zusammenhang zwischen spezifischen „high risk“-Infektionen und Gebärmutterhalskrebs sowie weiteren anogenitalen und oropharyngealen Krebsformen bewiesen werden.

Heute stehen seit etwa zwei Jahren Impfstoffe gegen die Humanen Papillomvirus (HPV)-Typen 16 und 18, die global für etwa 70% aller Zervixkarzinome, aber auch für einen beträchtlichen Anteil anderer anogenitaler Krebserkrankungen und für etwa 25–30% der Oropharynxkrebe verantwortlich sind, praktisch weltweit zur Verfügung. Diese Impfstoffe wurden spezifisch zur Prävention einer bedeutsamen Krebsform entwickelt. Einer der Impfstoffe schützt auch gegen die HPV-Typen 6 und 11, die genitale Warzen (*Condylomata acuminata*) und Larynxpapillome bedingen. Die Identifizierung infektiöser Ursachen spezifischer Krebserkrankungen des Menschen ermöglicht neue Ansätze in der Krebsprävention. In Verbindung mit der antibiotischen Behandlung chronischer bakterieller Infektionen (die für die Mehrzahl der Magenkrebskrankungen verantwortlich sind), dem weltweiten Einsatz von Hepatitis B Virus-Vakzinen und „high risk“ HPV-Impfstoffen könnten theoretisch jährlich nahezu 16% der global auftretenden Krebserkrankungen vermieden werden.

## Pre-Dinner Lecture

### Wer braucht Jodtabletten?

Peter C. Scriba

Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

In den letzten 20 Jahren ist die Jodprophylaxe in Deutschland zu einem großen Erfolg geworden. Dies gilt für die freiwillige Benützung des jodierten Speisesalzes durch über 80% der Bevölkerung und auch durch das Bäcker- und Fleischereigewerbe. Der Verbrauch an Großgebunden vornehmlich für die Herstellung von Fertignahrungsmitteln lässt dagegen zu wünschen übrig. Aber die Beteiligung der Kantinen und Restaurants ist erfreulich. Erfreulich ist auch der Wirksamkeitsnachweis: Es gibt kaum noch Neugeborenen-Kröpfe und es zeigt sich ein Rückgang der Kropfhäufigkeit bei Schulkindern.

Die Erfolge sind vor allem einer professionellen Öffentlichkeitsarbeit zu verdanken, die vielfältig durch Ministerien, Behörden, Ernährungsfachleute und Heilberufe im weitesten Sinne unterstützt wurde, aber auch in Schulen und bei Laien breite Akzeptanz fand. Es wird kontrovers diskutiert, ob Jodgegner wirklich der Verwendung von jodiertem Speisesalz schaden. Offensichtlich werden einzelne kleinere Betriebe in der Tat verunsichert. Andererseits halten Aktivitäten der Jodgegner die Aufmerksamkeit für das Thema Jodprophylaxe aufrecht. Sie tragen somit sicher auch dazu bei, die erforderliche Nachhaltigkeit der Präventionskampagnen zu erreichen. Wie bei jeder Vorbeugung muss in der Zukunft durch Begleitforschung das Ausreichen der Maßnahmen überprüft und eventuell korrigiert werden. Jodmangel kann nicht beseitigt, sondern nur nachhaltig ausgeglichen werden!

Bei der Mehrzahl der schwangeren Frauen wird die wünschenswerte Jodzufuhr von 230 µg pro Tag nicht erreicht. Eine Supplementierung mit Jodtabletten ist also weiterhin notwendig. Allerdings werden auf Grund der Verbesserungen bei der Jodversorgung allgemein nicht mehr 200 µg, sondern nur noch 100(–150) µg Jod pro Tag in Tablettenform für die Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen. Die bessere Versorgung mit Jod hat nämlich bei schwangeren Frauen zu einer verbesserten Jodausscheidung im Urin geführt, ferner ist der Jodgehalt der Muttermilch heute deutlich höher als vor 10 Jahren.

Schulkinder haben heute erheblich seltener durch Jodmangel bedingte vergrößerte Schilddrüsen als noch vor zehn Jahren. Allerdings ist bei etwa 40 Prozent der Kinder und Jugendlichen die Jodversorgung noch nicht zufriedenstellend, 17 Prozent sind sogar noch deutlich unterversorgt. Kinder von sozial schwachen Eltern oder mit niedrigerer Bildung sind möglicherweise schlechter mit Jod versorgt als Kinder aus Familien mit höherem sozioökonomischem Status. Wann immer die alimentäre Jodversorgung gefährdet erscheint, empfehlen sich Jodtabletten zur Supplementierung.

Zusammenfassung: Jodtabletten sind außer bei Schwangeren, Stillenden und unter Umständen Kindern auch bei Veganern (Vegetariern, die auch Milch, Milchprodukte etc. ablehnen), bei Milchunverträglichkeit und bei Leistungssportlern angezeigt.

## V. Prävention von Herz/Kreislauf-Krankheiten

### Prävention der koronaren Herzerkrankung

Clemens von Schacky

Präventive Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, und Omegamatrix, Martinsried

Die Unterscheidung zwischen Primärer und Sekundärer Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist aufgegeben worden, da eine Risiko-adaptierte individualisierte Prävention größeren Erfolg verspricht. Nach einem unkomplizierten Myokardinfarkt liegt das Risiko, in den nächsten 10 Jahren kardiovaskulär zu versterben, bei etwa 5%, was einer Wahrscheinlichkeit, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, von 20% entspricht. Dieses Risiko wird aber auch durch eine Konstellation von Risikofaktoren erreicht, was z.B. über den Score der European Society for Cardiology ermittelt werden kann. Zudem gibt es Indikator(erkrankung)en wie den ankle-brachial Index, der ab einem Wert von <0,9 ein Risiko anzeigt, das die kardiovaskuläre Prävention nach sich ziehen sollte. Neu ist der Omega-3-Index, der, wenn in standardisierter Weise in Erythrozyten <4% gemessen, einen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod und für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.

Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen zählen Empfehlungen zu mediterraner Kost, Bewegung, Einstellen von Nikotinkonsum und anderes. Verschiedene Gruppen von Medikamenten sind in der kardiovaskulären Prävention als lebensverlängernd und als krankheitsvermeidend anerkannt. Da Nutzen-Risiko-Verhältnisse innerhalb einer Substanzgruppe von Substanz zu Substanz variieren können, wie man am Beispiel Cerivastatin erläutern kann, ist es sinnvoll, das Medikament einzusetzen, das sich durch Endpunktstudien für die kardiovaskuläre Prävention qualifiziert hat.

Prototyp der verwendeten Substanzen sind Thrombozytenaggregationshemmer, allen voran Acetylsalicylsäure, gefolgt von Clopidogrel. In Meta-Analysen fand man eine hochsignifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie kardiovaskulärer Ereignisse nach Myokardinfarkt in einer Größenordnung von 25% oder 35 geretteten Leben/1000 Behandlungsjahren [1]. Eine Reduktion der koronaren Mortalität um 19%, entsprechend 48 geretteten Leben/1000 Behandlungsjahren, bewirkt die Statinbehandlung von Patienten nach Myokardinfarkt, wie in einer weiteren Meta-Analyse erkannt wurde [2]. Die dritte Substanzgruppe umfasst die Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Hier wurde

eine Senkung der Gesamtmortalität für Ramipril (12,2%) und Perindopril (7,4%), nicht aber für Quinalapril nachgewiesen [3]. Der Angiotensinrezeptor-Blocker Telmisartan ist ebenso wirksam wie Ramipril. Beta-Blocker reduzieren die Mortalität nach Myokardinfarkt um 39%–26% [4]. In einer Dosierung von 1 g/Tag reduzieren die beiden Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaen- und Docosahexaensäure die Gesamtmortalität nach Myokardinfarkt um 17% [5]. Orientiert man diese Therapie am Omega-3-Index, so ist eine höhere Wirksamkeit zu erwarten. Für Diabetiker bietet eine Blutzuckereinstellung mit einem Ziel-HbA1c von 6,5% Vorteile gegenüber einer aggressiveren Blutzuckerkontrolle [6]. Die Blutdruckeinstellung mit einem Ziel von 135/80 mmHg ist hinsichtlich der Vermeidung klinischer Endpunkte wirksamer, wofür die Kombination von Perindopril und Indapamid eingesetzt wurde [7]. Bislang selten genutzt wird die Gripeschutzimpfung, die in einer ersten randomisierten Studie den klinischen Verlauf bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verbesserte [8]. Die angesprochenen Interventionen sind in den entsprechenden Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften mit unterschiedlichen Evidenzgraden empfohlen.

In der ambulanten ärztlichen Versorgung von Patienten mit kardialen Erkrankungen nimmt mit der Zeit die Vollständigkeit der kardiovaskulären Prävention ab. Um diese Probleme der Implementation zu verbessern, gibt es verschiedene Ansätze, wie Disease Management-Programme, die sich auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit beschränken. Trotz erster positiver Meldungen muss ein positiver Einfluss aber noch wissenschaftlich belegt werden. Disease Management-Programme gehen an unzähligen anderen Personen ohne etablierte koronare Herzkrankheit vorbei, die mit kardiovaskulärer Prävention länger und gesünder leben könnten.

#### Literatur

- [1] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324:71–86.

- [2] Baigent C, *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
- [3] Sleight P, *et al.* No HOPE without proof: do ARBs meet the standard for cardiovascular protection? *Medscape J Med*. 2008;10 Suppl:S6.
- [4] Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs*. 2005;65:787–97.
- [5] Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *J Am Med Assoc*. 2006;296:1885–99.
- [6] Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.
- [7] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
- [8] Ciszewski A, *et al.* Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29:1350–8.

## Prävention des Schlaganfalls

**Klaus Berger**

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland sowie häufigster Grund für Funktionseinschränkungen und bleibende Behinderung im höheren Lebensalter. Die Krankheitsentität „Schlaganfall“ wird in drei Haupttypen, ischämischer Insult, intrazerebrale Blutung und Subarachnoidalblutung, unterteilt, ferner die Ischämien nach Ursache in weitere Subtypen. Diese detaillierte Zuordnung ist bedeutsam, da die Prävalenzen der einzelnen Schlaganfallformen in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich sind, zum Teil unterschiedliche Risikofaktoren aufweisen und variierende therapeutische Konsequenzen haben.

Zahlreiche Risikofaktoren für den ischämischen Insult und die Hirnblutung sind bekannt und in Studien belegt. Ein gemeinsames Merkmal vieler etablierter Risikofaktoren ist ihre Verhaltensabhängigkeit. Dazu zählen Rauchen, körperliche Inaktivität, Übergewicht sowie übermäßiger Alkoholkonsum. In der Primärprävention des Schlaganfalls hat die Beeinflussung dieser verhaltensabhängigen Risikofaktoren die größte Bedeutung. War dabei die Veränderung einzelner Parameter, zum Beispiel die Gewichtsreduktion und der Rauchstopp, früher das Ziel, so wird seit mehreren Jahren hierbei zunehmend das Konzept der Etablierung eines gesunden Lebensstils, d. h. die Beeinflussung mehrerer Verhaltensweisen in einem Kontext, verfolgt. Demgegenüber hat die medikamentenbasierte Prävention eines ersten Schlaganfalls nur einen geringen Stellenwert und spielt vor allem in der Therapie anderer etablierter Risikofaktoren, zum Beispiel der Hypertonie oder des Vorhofflimmerns, eine Rolle.

Die Domäne der medikamentösen Therapie ist die Tertiärprävention nach eingetretenem Schlaganfallereignis zur Verhinderung eines Re-Insultes und, bei ausgewählten Patientengruppen, seit einigen Jahren die Thrombolyse des Hirninfarktes als einzige kausale Akuttherapie. Zahlen aus den Qualitätssicherungsprojekten zum Schlaganfall in Deutschland zeigen allerdings, dass die Thrombolyse auf fünf bis sieben Prozent aller Patienten mit dem Syndrom „Schlaganfall“ beschränkt ist. Die Gründe dafür liegen in dem erforderlichen engen Zeitfenster zwischen Ereignis und Aufnahme sowie zahlreichen möglichen Kontraindikationen.

In der Prävention eines Re-Insultes nach erstem Akutereignis, oft als „Sekundärprophylaxe“ bezeichnet, sind in den letzten Jahren mehrere große Studien durchgeführt worden. Der Vergleich der Effekte der verschiedenen eingesetzten Thrombozytenaggregationshemmer hat zum Teil zu sehr kontroversen Diskussionen geführt. Demgegenüber wenig beachtet ist die Frage geblieben, inwieweit überhaupt eine sekundäre Prophylaxe durchgeführt wird, und ob bei der stationären Entlassung empfohlene Substanzen in der ambulanten Betreuung weitergeführt werden. Die wenigen dazu verfügbaren Daten zeigen einen erheblichen Verbesserungsbedarf an.

Die Beantwortung der Frage, ob die nicht-medikamentöse Prävention des Schlaganfalls bereits einen „ausreichenden Effekt“ zeigt, erfordert eine detaillierte Auseinandersetzung mit dem Problem, wie gesundheitsrelevantes Verhalten geändert werden kann. Die

dafür notwendige Motivation ist ein komplexes Konstrukt, das sich aus Überzeugungen, eigenen Erfahrungen, Wissen und Einschätzen des erreichbaren Benefits, um nur einige zu nennen, zusammensetzt. Nur einzelne Komponenten des Konstruktes „Motivation“ sind in Studien untersucht worden, dazu zählen die

Kenntnis wichtiger Symptome und das Wissen über Schlaganfallrisikofaktoren. Dieses Wissen ist nicht nur für die Veränderung existierender Risikofaktoren bedeutsam, sondern auch Schlüsselfaktor für ausreichende Handlungskompetenz im Falle eines akuten Schlaganfallereignisses.

## Möglichkeiten der medikamentösen Prävention bei Hypertonie

### Hartmut Rütten

Herz-Kreislauf-Forschung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Frankfurt a. M.

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und chronische Herzinsuffizienz, sowie für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen. Obwohl große randomisierte Studien belegt haben, dass durch eine erfolgreiche Therapie der arteriellen Hypertonie die gefürchteten kardiovaskulären Komplikationen effektiv reduziert werden können, hat sich die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerung seit Mitte der 80er Jahre nicht verringert. Ab dem 50. Lebensjahr ist fast jeder Zweite in der Bevölkerung hypertont und von diesen nur jeder Zweite behandelt.

Die Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen steigt kontinuierlich mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks an. Nach der WHO/ISH Leitlinie gilt ein Blutdruck von <140/90 mmHg als ‚noch‘ normal. Bei Blutdruckwerten >140/90 mmHg wird die Hypertonie in die Schweregrade 1 bis 3 eingeteilt, wobei der Schweregrad 3 bei Blutdruckwerten >180/110 mmHg vorliegt. Obwohl das Risiko des einzelnen Patienten bei hohen Werten am größten ist, führt die große Zahl Betroffener dazu, dass die meisten in der Bevölkerung auftretenden kardiovaskulären Ereignisse der Gruppe mit eher mittelgradig erhöhten Blutdruckwerten (140 bis 160 mmHg) entstammen. Daher ist allein die Höhe des Blutdrucks aus heutiger Sicht nicht mehr ausreichend für die therapeutische Entscheidung, sondern das Gesamtprofil der kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Vorliegen einer Dyslipoproteinämie, eines Diabetes mellitus oder einer Obesitas) und Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz) des Patienten sind zu berücksichtigen.

Das Ziel einer antihypertensiven Therapie ist die Reduzierung des kardiovaskulären Risikos des Patienten

mit möglichst geringen Nebenwirkungen. Somit bestimmt das kardiovaskuläre Gesamtrisiko auch die Art der antihypertensiven Therapie. Es ist immer eine Blutdrucknormalisierung anzustreben, das heißt der systolische Blutdruck sollte unter Ruhebedingungen <140 mmHg and diastolisch <90 mmHg liegen. Dabei werden unabhängig vom Schweregrad der Hypertonie auch immer nicht-medikamentöse Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt worden ist. Dazu gehören Gewichtsnormalisierung, Vermeidung von chronischem Alkoholmissbrauch sowie Kochsalzrestriktion. Darüber hinaus senken eine obst- und gemüserreiche, fettarme Kost sowie regelmäßiges physisches Training den Blutdruck. Allerdings ist allein durch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Gewichtsreduktion oder Kochsalzrestriktion nur eine moderate Blutdrucksenkung von ~5–8 mmHg systolisch und diastolisch zu erzielen, die in den meisten Fällen nicht ausreicht, um eine Blutdrucknormalisierung zu erreichen. Im Gegenteil, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil, wie z. B. Diabetikern (v.a. bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie oder manifesten diabetischen Niereninsuffizienz), liegen die Zielblutdruckwerte mit <130/80 mmHg niedriger als früher und machen in der Mehrzahl der Hypertoniker eine Kombinationstherapie erforderlich. Die deutsche Hochdruckliga empfiehlt daher folgende Therapiestrategien bei der medikamentösen Behandlung der Hypertonie:

1. Stufentherapie („stepped care“): Beginn mit Monotherapie und Zugabe eines weiteren Antihypertensivums bei unzureichender Effektivität. Als Antihypertensiva der ersten Wahl kommen Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Angiotensin II-Antagonisten in Frage. Für alle genannten Sub-

stanzgruppen wurde in der Monotherapie eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nachgewiesen.

2. Primäre Kombinationstherapie in niedriger Dosierung: Aufgrund der aktuellen Befunde ist der Beginn der Hypertoniebehandlung mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie aus Diuretikum + ACE-Hemmer oder Diuretikum + Beta-Blocker hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen als gleichwertig mit einer initialen Monotherapie anzusehen.
3. Sequentielle Monotherapie, d.h. das Antihypertensivum wird so lange gegen andere Substanzen in Monotherapie ausgetauscht, bis ggf. eine effektive Blutdrucksenkung zustande kommt.

Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Zusatzkriterien, wird der bevorzugte Einsatz bestimmter Substanzgruppen empfohlen:

- |  |   |
|--|---|
| • Ältere Patienten (über 65 Jahre)             | Diuretika,<br>Kalziumantagonisten                                 |
| • Patienten mit Herzerkrankungen               |   |
| – Linkshypertrophie                            | ACE-Hemmer,<br>Kalziumantagonisten                                |
| – Koronare Herzkrankheit                       | Beta-Blocker  |
| – Nach Myokardinfarkt                          | Beta-Blocker und<br>ACE-Hemmer                                    |
| – Herzinsuffizienz                             | ACE-Hemmer, Diuretika,<br>Carvedilol, Bisopropol,<br>(Metoprolol) |
| • Niereninsuffizienz                           | ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten                           |
| • Diabetes mellitus (Diabetische Nephropathie) | ACE-Hemmer, Angiotensin-Antagonisten                              |

Neuere Studien (HOPE, PROGRESS, ONTARGET)<sup>1)</sup> zeigen weiterhin, dass auch Patienten mit hochnormalem Blutdruck, aber sehr hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko von einer weiteren Blutdrucksenkung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin II-Antagonisten profitieren. Die Kombination von ACE-Hemmer und Angiotensin II-Antagonisten führt dagegen zwar zu einer weiteren Blutdrucksenkung und verminderten Proteinurie in diesem Patientenkollektiv, die aber gleichzeitig mit einer höheren Nebenwirkungsrate einhergeht.

Die arterielle Hypertonie kann im Gegensatz zu vielen anderen Risikofaktoren durch nicht-invasive Verfahren einfach diagnostiziert und der Therapieerfolg vom Patienten selbst überprüft werden. Die gefürchteten Komplikationen und Folgen der arteriellen Hypertonie können durch eine blutdrucksenkende Therapie, die neben medikamentösen auch immer nicht-medikamentöse Maßnahmen beinhaltet, effektiv reduziert werden. Der Therapieerfolg hängt dabei entscheidend von der Compliance des Patienten ab.

<sup>1)</sup> HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study.  
PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study.  
ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

## VI. Prävention im Bereich Skelett/Verdauung

### Osteoporose

Gerd Glaeske

Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung,  
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Universität Bremen

Die Osteoporose ist eine Knochenerkrankung, bei der Knochendichte und Knochenqualität vermindert sind. Man geht von einer etwa 7 %-igen Prävalenz der Erkrankung bei Frauen im Alter von 55 Jahren aus. Bis zum Alter von 80 Jahren steigt die Krankheitshäufigkeit auf 19 % an. Ähnliche Prävalenzen fand man auch im MONICA-Augsburg-Projekt: 7,1 % der Frauen im Alter von 45–54 Jahren und 17,1 % im Alter von 65–74 Jahren gaben an, eine Osteoporose zu haben. Die Prävalenz ist bei Männern deutlich geringer und liegt zwischen 1,7 % und 2,8 %.

Die Diskussion um die Hormontherapie in den Wechseljahren seit Ende der 90er Jahre hat sich auch auf den Arzneimittelverbrauch im Zusammenhang mit der Osteoporose ausgewirkt. Galt bis dahin die Verordnung von Wechseljahrhormonen zur Osteoporoseprophylaxe als üblich und effektiv, so musste wegen der bekannt gewordenen Risiken der Hormontherapie (auf Dauer Erhöhung der Risiken von Brustkrebs, Herzinfarkt, Schlaganfall und Thromboembolien) und trotz des in den gleichen Studien erkennbaren präventiven Nutzens Anfang dieses Jahrhunderts komplett umgedacht werden. Denn die Osteoprophylaxe mit Hormonen wirkte nur so lange, wie diese Mittel gegeben wurden. Eine insofern notwendige Dauerverordnung war aber wegen der ungünstigen Nutzen-Schaden-Relation nicht mehr akzeptabel.

Sind aufgrund der osteoporotischen Knochenveränderungen bereits Brüche (Frakturen) aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose. Es gibt zwei Typen von Osteoporose, die aber praktisch gleich behandelt werden: Typ I betrifft vornehmlich Frauen nach den Wechseljahren und hängt mit der verringerten Hormonproduktion zusammen. Hier verliert zunächst der schwammartige Teil der Knochen (Spongiosa) an Masse. Das zeigt sich vor allem an der Wirbelsäule, bei der Rückenwirbel zusammensinken oder brechen. Typ II beginnt meist nach dem 70. Lebensjahr. Hier steht eine Unterversorgung mit Kalzium und Vitamin D3 im Vordergrund, durch die der kompakte Teil des Knochens (Kompakta) ausdünnert. Die Folge sind vor allem Oberschenkelhalsbrüche, die vielfach lange Bettlägerigkeit und schlimmstenfalls den Verlust der Selbständigkeit nach sich ziehen. Diese Osteoporoseart findet sich zunehmend auch bei Männern.

Die Beschwerden einer Osteoporose können unterschiedlich sein: Vor allem die Wirbelsäule schmerzt anhaltend. Wenn bei fortgeschrittener Osteoporose Rückenwirbel brechen, kann sich das durch kurzfristig heftige Schmerzen zeigen, kann aber auch unbemerkt bleiben. Durch mehrere solcher Wirbelbrüche wird die Wirbelsäule krumm und kürzer. Die Knochen an Handgelenk, Unterarm oder Oberschenkelhals brechen ebenfalls leicht, oft schon bei an sich harmlosen Stürzen.

Eine kürzlich publizierte Studie schätzte, dass pro Jahr etwa 33 000 osteoporosebedingte Brüche vorkommen. Rechtzeitige und frühzeitige Maßnahmen sind deshalb notwendig, um solche Brüche zu vermeiden. Denn insbesondere die gefürchteten Schenkelhalsfrakturen haben erhebliche Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten, z.B. im Hinblick auf die Lebensqualität und Pflegebedürftigkeit. Hinzu kommen die ökonomischen Belastungen des Versorgungssystems:

Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge Schenkelhalsfrakturen

61 % der Schenkelhalsfrakturen geschehen zu Hause.

100 % der Brüche müssen im Krankenhaus behandelt (Hospitalisation).

82 % werden nach Entlassung in eine Rehabilitationsklinik überwiesen.

Ein Jahr nach der Hospitalisation:

65 % leben wieder zu Hause.

17 % versterben.

18 % brauchen weiter Pflege.

Auf Risikofaktoren und erste Anzeichen für eine Osteoporose sollte daher als erste wichtige nichtmedikamentöse Präventionsmaßnahme geachtet werden: Mütterliche Frakturen, Muskulärer Status, Verringerung der Körpergröße (>4 cm), bei Frauen Zeit der Fruchtbarkeit (Eintritt der Wechseljahre vor dem 45. Lebensjahr), Untergewicht (Body Mass Index unter 18, Körpergröße über 1,70 m, Gewichtsverlust in den letzten Jahren mehr als 10 %), erster Wirbelbruch, Sturzhäufigkeit.

Schon wegen der Häufigkeit der Krankheit Osteoporose sollten im Sinne der „Compression of Morbidity“ alle Maßnahmen der Primär- bis Tertiärprävention zur Verringerung oder Vermeidung der Osteoporose und der osteoporosebedingten Brüche genutzt werden. Hierzu gehören:

- Maßnahmen zur Förderung der Muskelkraft, erhöhte körperliche Aktivität, Nutzung von Hüftprotektoren zur Senkung von sturzbedingten Brüchen in Pflege- und Altenheimen unter der Voraussetzung, dass gleichzeitig das Personal in Pflegeheimen geschult wurde.
- Tägliche Gabe von 1200–1500 mg Kalzium und 400–1200 Einheiten Vitamin D3, abhängig von der Sonnenlichtexposition. Grundsätzlich wird eine 30-minütige tägliche Sonnenlichtexposition empfohlen.
- Da Nikotin ein eigenständiger Risikofaktor für Frakturen ist, sollte es vermieden werden.
- Die Anwendung bestimmter Arzneimittel, die Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, sollte besonders sorgfältig überlegt werden. Hierzu gehören Mittel aus den Gruppen Antiepileptika, Antidepressiva, Sedativa, Tranquilizer oder auch orale Glucocorticoide.

Die medikamentöse Prävention steht damit neben der Veränderung von Ernährungs- und Lebensstil und der Vermeidung von Risikofaktoren (Nikotin, bestimmte Arzneimittel usw.). Zur medikamentösen Prävention gehören übrigens (noch) nicht die Bisphosphonate, die dagegen in der Therapie ihren unbestreitbaren Nutzen haben. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass die Anwendung der hier genannten Wirkstoffe noch nicht als Maßnahme für eine dauerhafte Senkung des Risikos für Brüche oder als effektive Möglichkeit der andauernden positiven Wirkung auf den Knochenstoffwechsel belegt ist. Dennoch sollten diese Möglichkeiten zur Prävention bei einem aktuell erhöhten Risiko konsequent genutzt werden, um die Krankheitslast für den Einzelnen und die finanzielle Belastung unseres Versorgungssystems zu verringern und um gleichzeitig die Lebensqualität der Risikopatientinnen und -patienten zu verbessern.

## Fluorid – unverzichtbar für die Kariesprävention

**Stefan Zimmer**

Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin, Universität Witten-Herdecke, Witten

Nach den bevölkerungsrepräsentativen Untersuchungen des Instituts der Deutschen Zahnärzte des Jahres 2005 liegt die Anzahl der durchschnittlich an Karies erkrankten Zähne (DMFT) bei Zwölfjährigen in Deutschland bei 0,7. Im Jahre 1989 hatte der entsprechende Wert noch bei 4,1 gelegen. Somit konnte im Zeitraum von 16 Jahren ein Kariesrückgang von 83 % erreicht werden. Die Gründe für diesen Kariesrückgang sind vielfältig, der größte Teil dürfte jedoch auf die zunehmende Verbreitung fluoridhaltiger Produkte zurück zu führen sein.

### Wirkweise von Fluorid

Vereinfacht kann ein Zahn aus chemischer Sicht wie ein schwerlösliches Salz (Schmelz und Dentin) in einer wässrigen Lösung (Speichel) betrachtet werden. Idealerweise besteht an der Zahnoberfläche ein Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation. Dieses Gleichgewicht geht jedoch bei Besiedelung des Zahnes mit einem bakteriellen Biofilm (Plaque) und zuckerreicher Ernährung verloren. Auf Grund bakterieller Säureproduktion überwiegt dann die Demineralisation und es kommt zunächst zu einer noch reversiblen kariösen Initialläsion mit charakteristischem Aussehen (Kreidefleck). Weitere

Säureexposition und enzymatischer Abbau des aus Kollagen bestehenden Grundgerüsts des Dentins führen schließlich zur Bildung einer Kavität. Die Demineralisation wird durch die Protonierung des Phosphates im Apatit von Schmelz und/oder Dentin eingeleitet. Dadurch kann Kalzium nicht mehr im benötigten Umfang gebunden werden und geht verloren. Die Anwesenheit von Fluorid kann diese Reaktion umkehren und damit beginnenden Substanzverlust der Zähne rückgängig machen, bevor er auch nur mikroskopisch wahrnehmbar wird. Aber auch wenn bereits eine als Kreidefleck klinisch sichtbare Schmelzläsion vorliegt, kann diese durch Fluorid remineralisiert und somit geheilt werden. Auf molekularer Ebene besteht die wichtigste kariesprophylaktische Funktion des Fluorids in der Fähigkeit, Protonen ( $H^+$ -Ionen) aus der demineralisierten Zahnhartsubstanz zu entfernen. Damit wird die Wiedereinlagerung von Kalzium ermöglicht. Aus der Wirkweise des Fluorids wird klar, dass insbesondere dessen ständige lokale Verfügbarkeit für die Kariesprophylaxe entscheidend ist. Der systemischen Zufuhr von Fluorid während der Bildung der Zahnhartsubstanzen, wie sie z. B. mit Fluoridtabletten erfolgte, wird heute nur noch eine nachrangige Bedeutung eingeräumt.

## Anwendungen von Fluorid

Aufgrund seiner herausragenden Bedeutung für die Kariesprophylaxe wird Fluorid auf verschiedenen Ebenen eingesetzt: individuell im Rahmen der häuslichen Vorbeugung oder in der Zahnarztpraxis, semikollektiv z. B. in Schulprogrammen und populationsbezogen in Form von fluoridiertem Speisesalz.

## Fluoridzahnpasten

Besonders zu erwähnen sind fluoridhaltige Zahnpasten, die heute von ca. 95 % der deutschen Bevölkerung verwendet werden. Nach einer Meta-Analyse der Cochrane-Collaboration resultiert die tägliche Verwendung einer fluoridhaltigen gegenüber einer fluoridfreien Zahnpasta in einer Kariesreduktion von 24 %. Dabei ist der positive Effekt der mechanischen Plaqueentfernung durch das Zähneputzen noch nicht berücksichtigt. Zweimal tägliches Zähneputzen mit Fluorid-Zahnpasta bringt gegenüber der nur einmal täglichen Anwendung eine zusätzliche Karieshemmung von 14 %.

## Fluoridiertes Speisesalz

Neben der Fluoridzahnpaste kommt dem fluoridierten Speisesalz eine besondere Bedeutung in der häuslichen Kariesprophylaxe zu. Im Jahre 1991 in Deutschland eingeführt, hat fluoridiertes Speisesalz, das als fluoridiert-jodiertes Salz mit und ohne Folsäure vertrieben wird, inzwischen einen Marktanteil von fast 70 % an dem insgesamt in Deutschland verkauften Packungssalz erreicht. Die kariesprophylaktische Wirksamkeit der Speisesalzfluoridierung wurde in klinischen Studien nachgewiesen und kann bis etwa 50 % Karieshemmung betragen.

Da es nach dem Herunterschlucken systemisch bioverfügbar wird, zählt fluoridiertes Speisesalz zwar prinzipiell zu den systemischen Formen der Fluoridanwendung, es entfaltet seine Wirkung jedoch insbesondere lokal, wenn es bei der Passage der damit zubereiteten Speisen durch die Mundhöhle in direkten Kontakt mit den Zahnoberflächen tritt. Ein großer Vorteil der Salzfluoridierung liegt darin, dass es dann vorhanden ist, wenn der Bedarf am größten ist, nämlich beim Essen,

wenn bei vorhandener Plaque niedermolekulare Kohlenhydrate zu kariogenen Säuren abgebaut werden.

Eine weitere Stärke der Speisesalzfluoridierung liegt vor allem darin, dass es sich um ein niedrigschwelliges Präventionsangebot handelt, das auch sozial Benachteiligte und damit besonders kariesgefährdete Gruppen erreicht. Dieser Effekt erhielt in den Jahren 1998/99 besonderen Auftrieb, als einige Lebensmittel-Discounter sich entschlossen, nur noch fluoridiertes Speisesalz anzubieten.

## Weitere Fluoridierungsmittel

Neben Fluoridzahnpaste und Jodsatz mit Fluorid kommen verschiedene weitere Mittel auf individueller und semikollektiver Ebene zum Einsatz. Zu nennen sind hoch konzentrierte Fluoridlacke, die in der Zahnarztpraxis und in Schulen eingesetzt werden. Ihre Stärke liegt darin, dass sie nur zwei- bis viermal jährlich angewendet werden müssen, um eine Karieshemmung von rund 40 % zu erzielen. Fluoridhaltige Mundspüllösungen für die tägliche und hoch konzentrierte Gele für die wöchentliche Anwendung sind weitere Beispiele wirkungsvoller Fluoridierungsmittel.

## Risiko-Nutzen-Analyse

Da Karies eine ernährungsabhängige chronische Erkrankung ist, kann sie prinzipiell durch eine (zahn)gesunde Ernährung vermieden werden. In der Realität erweist sich dies jedoch als nicht praktikabel. Aus diesem Grunde ist die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Zähne durch Fluorid im Rahmen der Kariesprophylaxe von fundamentaler Bedeutung. Die einzige relevante Nebenwirkung, die jedoch in der Regel schlimmstenfalls eine ästhetische Einschränkung ohne Krankheitswirkung bleibt, ist die Zahnfluorose, von der in Deutschland weniger als 2 % der 12jährigen mit einem mittleren bis schweren Grad betroffen sind. Fluorid entfaltet eine eigenständige Wirkung, die auch ohne weitere Präventionsmaßnahmen nachweisbar und klinisch evident ist. Angesichts eines nur kleinen Risikos von Nebenwirkungen sowie einem Nutzen von bis zu deutlich mehr als 50 % Karieshemmung fällt die Risiko-Nutzen-Analyse deutlich zu Gunsten der Fluoridanwendung aus.

## Schlussvortrag

### Wozu brauchen wir ein Präventionsgesetz?

Rolf Rosenbrock

AG Public Health, Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Berlin

Die Dominanz chronischer, in erheblichem Umfang prävenierbarer Erkrankungen sowie die sozial bedingte Ungleichheit von Gesundheitschancen gebieten sowohl aus gesundheitlichen wie auch aus ökonomischen Gründen den systematischen Auf- und Ausbau vor allem der nicht-medizinischen Primärprävention. Nur so kann der Prozess der *compression of morbidity* verstärkt und auch für sozial benachteiligte Gruppen und Schichten geöffnet werden. Die bisherige Entwicklung zeigt keine hinreichende Dynamik in Richtung auf Quantität, Qualität und Koordination. Um dieser Unterversorgung abzuweichen, bedarf es staatlicher Initiative und Steuerung. Mit einem Bundesgesetz zur nicht-medizinischen Primärprävention würde dieser für die Gesundheitspolitik neue Handlungstyp endlich „zu einer eigenständigen Säule der gesundheitlichen Versorgung ausgebaut“ (Koalitionsvertrag 2005).

Obgleich Prävention eine dauernde Herausforderung in nahezu allen Gesellschaftsbereichen und für nahezu alle gesellschaftlichen Akteure darstellt, ist es richtig und realistisch, den damit angesprochenen säkularen Prozess bei den Sozialversicherungen und staatlichen Stellen zu beginnen: nur wenn diese Akteure damit beginnen, ihren Blickwinkel der Finanzierung und Versorgung eingetretener Versicherungs- bzw. Schadensfälle um den Aspekt der Verhinderung von Gesundheitsschäden zu erweitern, werden andere Sektoren der Gesellschaft folgen. Auch die sozialepidemiologisch gebotene Orientierung all dieser Aktivitäten an der Verminderung vermeidbarer Ungleichheit ist nur durch ein Gesetz zu erreichen. Das Gleiche gilt für die – unter den Gesichtspunkten Ressourcenbündelung und Synergie notwendige – Forderung, Prävention und Gesundheitsförderung an transparenten und erreichbaren Gesundheitszielen zu orientieren. Das zeigen auch die Erfahrungen aus anderen europäischen Ländern. Im Gesetz sollten darüber hinaus Regelungen gefunden werden, mit denen verhindert werden kann, dass sich öffentliche Träger auf kommunaler sowie Landes- und Bundesebene zulasten der Versicherungsträger aus der Finanzierung und Organisation der Primärprävention zurückziehen.

Grundsätzlich sollte Prävention aus Steuer- oder Beitragsmitteln nur dann finanziert werden, wenn ihre Qualität nach dem *state of the art* gesichert ist. Moderne Primärprävention zielt auf den Abbau – spezifischer und unspezifischer – vermeidbarer Gesundheitsbelastungen und die Förderung – spezifischer und unspezifischer – gesundheitsförderlicher Ressourcen unter der Nebenbedingung der Verminderung sozial bedingter Ungleichheit von Gesundheitschancen. Neben erwiesenen wirksamen (*proven interventions*) sollten auch solche Interventionen finanziert werden können, die plausibel sind und auf einem theoretisch schlüssigen Wirkungsmodell beruhen, für das zumindest partiell empirische Evidenz vorliegt (*promising interventions*). Damit ist auch ein Spielraum für Erprobung und Experimente definiert, der für den Suchprozess der Weiterentwicklung der Prävention erforderlich ist. Dabei ist – im Gegensatz zur heutigen Praxis – zu gewährleisten, dass öffentlich geförderte Prävention den in den letzten Jahrzehnten entwickelten Qualitätskriterien genügt. Mit der Akkumulation, Bündelung und Auswertung von Informationen zur Qualität und Wirksamkeit der Primärprävention sollte eine zentrale Stelle, z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) beauftragt werden.

Primäre Prävention soll soweit wie möglich an den Lebenswelten bzw. den jeweiligen Verhaltenskontexten (Kindertagesstätte, Schule, Betrieb, Stadtteil) ansetzen und diese im Sinne der Gesundheitsförderlichkeit weiter entwickeln. Partizipation der Zielgruppen auf allen Stufen der Problembearbeitung ist dabei eine Schlüsselvariable für wirksame und nachhaltige Prävention.

Die Regelungen des geplanten Präventionsgesetzes sollten Interventionen sowohl auf der individuellen Ebene als auch in Lebenswelten bzw. Settings als auch für die Gesamtbevölkerung (Gesundheitskampagnen) vorsehen und ermöglichen. In der Praxis kommt es bislang zu einer unzureichenden Bevorzugung einfach zu organisierender und weniger komplexer Interventionen, vor allem der wenig wirksamen Verhaltensappelle.

Um dem vorzubeugen, sollte das Gesetz die Regelungen des im Jahre 2005 gescheiterten Entwurfs aufgreifen und weiter entwickeln, wonach z. B. für Lebensweltprojekte 40 Prozent der verfügbaren Ressourcen reserviert sind.

Im Hinblick auf die Unterstützung der Primärprävention mit öffentlichen Mitteln sollte das geplante Gesetz nicht hinter den gescheiterten Gesetzentwurf zurückfallen, der ein jährliches Volumen von ca. 250 Mio. Euro vorgesehen hatte. Das ist ungefähr ein Promille

der Gesamtausgaben für Gesundheit in Deutschland und ca. 1,6 Promille der Ausgaben der GKV. Angesichts des geringen Ausbaus der Infrastruktur für moderne Prävention in Deutschland erscheint diese relativ geringe Summe für den Anfang als knapp ausreichend. Das Gesetz sollte aber Mechanismen und Quellen ausweisen, mit bzw. aus denen der erwartbare Aufwuchs dieses zukunftsweisenden Zweiges der Gesundheitssicherung finanziert werden kann.

## Anschriften der Referenten

Prof. Dr. med. Klaus Berger  
Arbeitsgruppe Neuroepidemiologie  
und Versorgungsforschung  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstraße 3  
48149 Münster  
Tel. +49 251 83-55650  
Fax +49 251 83-55300  
bergerk@uni-muenster.de

Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein  
Direktor des Zentrums für Innere Medizin  
und Medizinische Klinik u. Poliklinik III  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Tel. +49 351 458-5955  
Fax +49 351 458-6398  
martina.haberland@uniklinikum-dresden.de

Dr. Martin Danner  
Bundesgeschäftsführer  
BAG SELBSTHILFE e.V.  
Kirchfeldstr. 149  
40215 Düsseldorf  
Tel. +49 2 11 3 10 06-36  
Fax +49 2 11 3 10 06-48  
martin.danner@bag-selbsthilfe.de

Prof. Dr. Roland Gärtner  
Oberarzt  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Medizinische Klinik Innenstadt  
Endokrinologie u. Diabetologie  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Tel. +49 89 5160-2332  
Fax +49 89 5160-4430  
roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Gerd Glaeske  
Co-Leiter Abteilung Gesundheitsökonomie,  
Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung  
Universität Bremen  
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)  
Parkallee 39  
28209 Bremen  
Tel. +49 421 218-4401  
Fax +49 421 218-4016  
glaeske@zes.uni-bremen.de

Dr. Dieter Götte  
Chief Medical Officer  
Basilea Pharmaceutica International Ltd.  
Grenzacherstrasse 487  
4005 Basel (Schweiz)  
Tel. +41 61 606-1111  
Fax +41 61 606-1216  
dieter.goette@basilea.com

Prof. Dr. Hans Hauner  
Direktor des Else Kröner-Fresenius-Zentrums  
für Ernährungsmedizin der Technischen  
Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
Tel. +49 89 4140-6770  
Fax +49 89 4140-6772  
hans.hauner@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. Dr. Werner Kramer  
Geschäftsführer Forschung & Entwicklung  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
G879, Industriepark Hoechst  
65926 Frankfurt  
Tel. +49 69 305-12456  
Fax +49 69 305-13333  
werner.kramer@sanofi-aventis.com

Prof. Dr. Thomas Löscher  
Leiter Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin  
Ludwig-Maximilians Universität München  
Leopoldstraße 5  
80802 München  
Tel. +49 89 2180-3517  
Fax +49 89 336112  
loescher@lrz.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Ania C. Muntau  
Leiterin Abteilung für Molekulare Pädiatrie  
Klinikum der Universität München  
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital – Innenstadt  
Lindwurmstraße 4  
80377 München  
Tel. +49 89 5160-2746  
Fax +49 89 5160-7792  
ania.muntau@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer  
Direktor der Abteilung für Endokrinologie,  
Diabetes und Ernährungsmedizin, CC10  
Charité Universitätsmedizin Medizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin  
Tel. +49 30 8445 2114  
Fax +49 30 8445 4204  
afhp@charite.de  
*und*

Leiter der Abteilung Klinische Ernährung  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung –  
Potsdam Rehbrücke  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Nuthetal  
Tel. +49 33200 88770  
Fax +49 33200 88777  
afhp@dife.de

Dr. Roger Rittmaster  
Group Director, Oncology  
Clinical Development  
and Medical Affairs  
GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park  
5 Moore Drive  
Durham, NC 27709 (USA)  
Tel. +1 919 483-1287  
Fax +1 919 315-3401  
roger.s.rittmaster@gsk.com

Prof. Dr. Rolf Rosenbrock  
Head of Research Unit 'Public Health Policy'  
Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB)  
Reichpietschufer 50  
10785 Berlin  
Tel. +49 30 25491-571  
Fax +49 30 25491-556  
rosenbrock@wzb.eu

PD Dr. Hartmut Rütten  
Leiter Herz-Kreislauf Forschung, Frankfurt  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
G879, Industriepark Hoechst  
65926 Frankfurt  
Tel. +49 69 305-13547  
Fax +49 69 305-16393  
hartmut.ruetten@sanofi-aventis.com

Prof. Dr. Heinz-Josef Schmitt  
Chief Medical Officer Europe  
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co KG  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg  
Tel. +49 6421 39-6475  
Fax +49 6421 39-2336  
joe.schmitt@novartis.com

Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz  
Institutsdirektor  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin  
und Gesundheitssystemforschung  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel. +49 511 532-4422  
Fax +49 511 532-5347  
schwartz.fw@mh-hannover.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Peter C. Scriba  
Sprecher Arbeitskreis Jodmangel  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Medizinische Klinik Innenstadt  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Tel. +49 89 5160-4400  
Fax +49 89 5160-4422  
peter.scriba@med.uni-muenchen.de

Rolf Stuppardt  
Vorstandsvorsitzender  
IKK-Bundesverband  
Friedrich-Ebert-Straße/Technologiepark  
51429 Bergisch Gladbach  
Tel. +49 2204 44-300  
Fax +49 2204 44-315  
rolf.stuppardt@bv.ikk.de

Dr. Jens Vollmar  
Leiter Fachbereich Impfstoffe, Reise- und Tropenmedizin  
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Theresienhöhe 11  
80339 München  
Tel. +49 89 36044-8664  
Fax +49 89 36044-8922  
jens.vollmar@gsk.com

Prof. Dr. Clemens von Schacky  
Leiter Abteilung Präventive Kardiologie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Tel. +49 89 5160-2165  
Fax +49 89 5160-2194  
clemens.vonschacky@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Eberhard Windler  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Tel. +49 40 42803-3947  
Fax +49 40 571-49101  
windler@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Stefan Zimmer  
Lehrstuhlinhaber und Abteilungsleiter  
Universität Witten/Herdecke  
Abteilung für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin  
Alfred Herrhausen Str. 50  
58448 Witten  
Tel. +49 2302 926-600  
Fax +49 2302 926-667  
stefan.zimmer@uni-wh.de

Prof. Dr. med. Harald zur Hausen  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel. +49 6221 42 3850  
Fax +49 6221 42-3851  
zurhausen@dkfz.de

Redaktion: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm. Sekretariat: Christine Schäffer-Raab, Claudia Lamperle. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; <http://www.ecv.de>. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: *ArzneimForsch/DrugRes* erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 374,00 € plus 20,00 € Versand. *Ausland*: (Europa *mit* VAT Ident. Nr.): 349,53 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 68,96 €). *Ausland* (Europa *ohne* VAT Ident. Nr.) und weiteres Ausland): 374,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost 80,00 €). Preis für das Einzelheft: 38,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172