

Jahrgang 18

Nummer 13/14/1996

<b>Behandlung systemischer Mykosen</b> (P. Ritzmann & R. Majstorovic).....	49
Besonders bei Personen mit gestörter Infektabwehr können systemische Mykosen eine Lebensgefahr darstellen. Lange Zeit war Amphotericin B in solchen Fällen das wichtigste Medikament. Heute werden häufiger die vergleichsweise gut verträglichen Triazole (Fluconazol, Itraconazol) als Mittel erster Wahl bezeichnet. Bei bedrohlichen Infektionen wird aber immer noch Amphotericin B (eventuell in Kombination mit Flucytosin) bevorzugt, besonders bei Aspergillus- und Kryptokokken-Infektionen.	
<b>Evidenz und Ethik</b> (E. Gysling) .....	55

## Übersicht

### Behandlung systemischer Mykosen

P. Ritzmann &amp; R. Majstorovic

Manuskript durchgesehen von J. Bille, S. Rüttimann, A. Schaffner und W. Zimmerli

Systemische Mykosen sind in unseren Breitengraden in der Regel opportunistische Infektionen und betreffen meistens *Menschen mit einer gestörten Infektabwehr*. Durch den zunehmenden Gebrauch von immunsupprimierenden Medikamenten (z.B. in der Onkologie oder der Transplantationsmedizin) und infolge der AIDS-Epidemie haben die systemischen Mykosen an Bedeutung zugenommen. Die praktisch bedeutsamsten Erreger in der Schweiz sind verschiedene Candida- und Aspergillus-Arten, Cryptococcus neoformans und Zygomyceten (z.B. Mucor-Arten).<sup>1</sup>

Die Diagnose ist häufig nicht eindeutig zu stellen, was eine gezielte Therapie erschwert. Steht die Diagnose einer systemischen Mykose einmal fest, so liegt meistens eine schwere Erkrankung vor. Diese kann trotz dem Einsatz von systemisch wirksamen Antimykotika gelegentlich letal verlaufen.

Die Therapie der Systemmykosen hat sich in den letzten Jahren gewandelt, insbesondere infolge der Einführung neuerer Antimykotika aus der Gruppe der sogenannten *Azole*. Diese interferieren ähnlich wie die älteren Antimykotika mit der Synthese von Ergosterol in der Pilzzelle, wodurch die Permeabilität der Pilzmembran gestört und die Replikation behindert wird. Insbesondere Fluconazol (Diflucan<sup>®</sup>) und Itraconazol (Sporanox<sup>®</sup>) sind wesentlich besser verträglich als die älteren Antimykotika. Diese beiden Substanzen weisen einen Azol-Ring mit drei N-Atomen auf und werden deshalb als *Triazole* bezeichnet. Die *Imidazole* (mit zwei

N-Atomen: Ketoconazol = Nizoral<sup>®</sup>, Miconazol = Daktarin<sup>®</sup>) spielen heute in der Behandlung systemischer Mykosen nur noch eine untergeordnete Rolle.<sup>1-3</sup>

#### Amphotericin B

Amphotericin B (Fungizone<sup>®</sup>, orale Formen: Ampho-Moronal<sup>®</sup>) wurde vor etwa 40 Jahren als Antimykotikum eingeführt und blieb über Jahrzehnte hinweg das wichtigste Medikament zur Behandlung systemischer Mykosen. Es ist eine natürlich vorkommende Substanz und *gegen praktisch alle Erreger systemischer Pilzinfektionen wirksam*.

Da es im Magen-Darmkanal kaum resorbiert wird, muss Amphotericin B normalerweise *intravenös* appliziert werden. Über seinen Metabolismus ist wenig bekannt. Die Plasmahalbwertszeit nach mehrmaliger Anwendung beträgt etwa 15 Tage;<sup>2</sup> nach dem Absetzen kann die Substanz noch mindestens 7 Wochen lang im Urin nachgewiesen werden.

Die therapeutische Breite von Amphotericin B ist gering wegen seiner *nephrotoxischen Wirkung*. Häufig sind ausserdem Fieber und Schüttelfröste, z.T. begleitet von Kopfschmerzen, Brechreiz und Erbrechen. Diese Symptome treten üblicherweise eine halbe bis drei Stunden nach Beginn der Infusion auf und sind in der Regel zu Beginn der Behandlung am ausgeprägtesten. Amphotericin B führt regelmässig zu Hypokaliämie und Anämie. Nicht selten ist auch eine Hypomagnesiämie und eine daraus folgende Hypokalzämie. Thrombozytopenien oder Leukozytopenien sind sehr selten.<sup>3,4</sup> Mehrere Möglichkeiten zur *Verbesserung der Verträglichkeit* wurden untersucht. So sollen verschiedene (in der Schweiz nicht erhältliche) Präparate wie z.B. liposomales Amphotericin B oder die Verabreichung in einer *Fettemulsion* bei gleicher Dosierung weniger Nebenwirkungen als eine konventionelle Verabreichung von Amphotericin B (als Desoxycholat in gepufferter Glukoselösung) verursachen. Aussagekräftige Vergleiche zwischen den verschiedenen Verabreichungsarten fehlen; liposomales oder mit Lipiden komplexiertes Amphotericin B scheint jedoch wesentlich *weniger wirksam* zu sein als das konventionell verabreichte Präparat in der gleichen Dosierung.

Wichtig zur Vermeidung von Nierenschäden ist es, dass ein allfälliger Volumenmangel vorgängig mit Elektrolyt-Lösungen korrigiert wird.<sup>4</sup> Die Herstellerfirma empfiehlt – ohne dass entsprechende Daten vorliegen – die Zugabe von Heparin (Liquemin® u.a.) zur Infusion, um die Gefahr von Phlebitiden zu verringern. Diese Praxis ist bei Thrombozytopenie kontraindiziert. Um unerwünschte Infusions-Reaktionen zu reduzieren, kann vorgängig eine Glukokortikoid-Dosis (25 mg Hydrocortison, z.B. Solu-Cortef®) verabreicht werden.<sup>3</sup>

Das Risiko für irreversible Nierenschäden steigt an, wenn Amphotericin B mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie z.B. Aminoglykosiden oder Ciclosporin (Sandimmun®) kombiniert wird. Ausserdem kann Amphotericin B die relaxierende Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken und zum Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel führen.<sup>4,5</sup>

Nach Herstellerangaben soll die Dosierung einschleichend erfolgen, wenn der Zustand des Patienten dies zulässt. Dies dürfte wohl bei opportunistischen Mykosen meistens *nicht* der Fall sein. In klinischen Studien wurde in der Regel schon am ersten Tag die volle Dosis gegeben, eventuell nach Gabe einer Testdosis (1 mg i.v.) 2 bis 4 Stunden vor der eigentlichen Verabreichung. Je nach Erreger werden Tagesdosen zwischen 0,3 und 1,0 mg/kg empfohlen; insbesondere bei Aspergillose und Mucor-Mykosen gehen die Empfehlungen bis 1,5 mg/kg täglich.<sup>3</sup>

### Flucytosin

Flucytosin (Ancotil®) ist gegen ein relativ schmales, aber wichtiges Spektrum von pathogenen Pilzen wirksam (z.B. *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* sowie *Aspergillus*-Arten). Weil die Erreger unter der Monotherapie häufig resistent werden, wird Flucytosin in der Regel mit Amphotericin B kombiniert. Eine synergistische Wirkung der beiden Substanzen ist für einzelne Erreger nachgewiesen worden. Flucytosin wird zwar enteral recht gut resorbiert, ist in der Schweiz aber *nur als Injektionslösung* erhältlich. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von 3 bis 6 Stunden und wird vorwiegend renal eliminiert.<sup>2</sup>

Auch Flucytosin hat eine geringe therapeutische Breite. Gefürchtet sind vor allem eine dosisabhängige *Knochenmarksschädigung* (Granulozytopenie und Thrombozytopenie) und Enterokolitiden.

Andere gastrointestinale Störungen und Hautveränderungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Ein Anstieg der Leberenzyme ist meistens reversibel; Einzelfälle von tödlicher Hepatitis sind bekannt. Bei der Kombination mit Amphotericin B ist zu beachten, dass bei einer Nierenfunktionsstörung die Flucytosin-Spiegel und die Gefahr von unerwünschten Wirkungen ansteigen.<sup>2,4</sup> Bei normaler Nierenfunktion wird eine Tagesdosis zwischen 100 und 150 mg/kg empfohlen, verteilt auf vier Einzeldosen. Maximale Plasmaspiegel sollten zwischen 80 und 100 mg/l, minimale über 25 mg/l betragen (die Herstellerfirma empfiehlt Spiegel zwischen 25 und 50 mg/l).<sup>3</sup>

### Miconazol

Miconazol (Daktarin®) hat ein ähnlich breites Wirkungsspektrum wie Amphotericin B und wird ausser in lokal applizierbaren Präparaten auch zur oralen und intravenösen Applikation angeboten. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 25% eher gering, die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 20 bis 24 Stunden.<sup>2</sup>

Die Nebenwirkungen bei systemischer Verabreichung sind so vielfältig und häufig, dass Miconazol heute nur noch eine marginale Bedeutung bei der Behandlung systemischer Mykosen zukommt, am ehesten noch bei Petriellidose (Pseudallescheriase). Häufig sind Thrombophlebitiden, Brechreiz und Juckreiz, aber auch Anämie, Leukopenie, Thrombozytose und Hyponatriämie kommen vor. Miconazol kann auch die für Azole charakteristischen Interaktionen verursachen, die auf der Hemmung von mikrosomalen Leberenzymen beruhen (siehe Tabelle 1).<sup>2</sup>

### Ketonconazol

Nach der heutigen Beurteilung vieler Fachleute ist Ketoconazol (Nizoral®) trotz seines verhältnismässig breiten antimykotischen Spektrums für eine systemische Therapie ungeeignet. Mykosen, die als mögliche Indikationen in Frage kommen (z.B. Petriellidose, Blastomykose, Histoplasmose), können mit einem der vergleichsweise unproblematischen Triazole behandelt werden. Ketoconazol verursacht zahlreiche unerwünschte Wirkungen und Interaktionen und kann insbesondere Ursache einer gefährlichen *Hepatitis* sein (etwa ein Fall auf 10'000 Behandelte).

Tabelle 1: Wichtige Interaktionen der Azol-Antimykotika

Verminderte Wirkung der Azol-Antimykotika	Dokumentiert für
<b>Beeinträchtigung der Resorption der Azole</b>	
• durch Antazida, H <sub>2</sub> -Blocker, Protonenpumpenhemmer	Itraconazol, Ketoconazol
<b>Beschleunigung der Azol-Elimination (Enzyminduktoren)</b>	
• durch Phenytoin, Rifampicin (Rimactan® u.a.)	Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol
• durch Isoniazid (Rimifon® u.a.)	Itraconazol, Ketoconazol
<b>Verstärkte Wirkung (eventuell Toxizität) anderer Medikamente*</b>	
• Ciclosporin (Sandimmun®), Cisaprid (Prepulsid®), orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe), orale Antikoagulantien, Phenytoin (Epanutin®), Midazolam (Dormicum®), Triazolam (Halcion®)	Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol
• Zidovudin (Retrovir®)	Fluconazol
• Astemizol (Hismanal®), Terfenadin (Teldane®, Triludan®)	Itraconazol, Ketoconazol

\* Azole wirken als Enzymhemmer, was zum Anstieg der Plasmaspiegel der anderen Medikamente führt. Höhere Plasmaspiegel einzelner nicht-metabolisierter Substanzen (Astemizol, Cisaprid, Terfenadin) können zu QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen führen

## Fluconazol

Fluconazol (Diflucan®) wurde als erstes Triazol bei uns eingeführt. Das Erregerspektrum von Fluconazol deckt sich ungefähr mit demjenigen von Ketoconazol, d.h. das Medikament ist *gegen Aspergillus fumigatus und Zygomyceten (z.B. Mucor) unwirksam*. Die biologische Verfügbarkeit liegt über 80% und wird vom Magen-pH kaum beeinflusst. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 22 bis 31 Stunden. Das Medikament wird wenig metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt renal (zu 80% in unveränderter Form). Fluconazol erreicht die Harnwege in hoher Konzentration und diffundiert auch gut in den Liquor.

Die häufigsten *unerwünschten Wirkungen* von Fluconazol sind Brechreiz, Erbrechen und andere gastrointestinale Störungen sowie Hautausschläge. Hepatotoxische Wirkungen wurden beobachtet, scheinen aber deutlich seltener aufzutreten als unter Ketoconazol. Weitere seltene Nebenwirkungen sind Eosinophilie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Stevens-Johnson-Syndrom und Hypokaliämie.

Das Risiko für *Interaktionen* ist geringer als bei Ketoconazol; Fluconazol hemmt die menschlichen mikrosomalen Leberenzyme in geringerem Ausmass. Wirkungssteigerung bzw. ein Anstieg der Plasmaspiegel von oralen Antikoagulantien, oralen Antidiabetika, Ciclosporin (Sandimmun®), Zidovudin (Retrovir®), Phenytoin (Epanutin® u.a.) und Rifampicin (Rimactan® u.a.) wurde aber ebenfalls beobachtet (siehe Tabelle 1). Neuere Antihistaminika wie Terfenadin (Teldane® u.a.) werden durch Fluconazol offenbar weniger beeinflusst als durch andere Azole.<sup>5,6</sup>

Üblicherweise wird zur Behandlung systemischer Mykosen eine Erhaltungsdosis von 200 bis 400 mg einmal täglich empfohlen. Begonnen wird die Behandlung in der Regel mit einer doppelten Erhaltungsdosis. Die Dosierung für die orale und die intravenöse Gabe ist identisch.<sup>6</sup>

## Itraconazol

Itraconazol (Sporanox®), das zweite bei uns eingeführte Triazol-Präparat, ist *nur zur oralen Verabreichung* erhältlich. Das Erregerspektrum von Itraconazol gleicht demjenigen von Ketoconazol und Fluconazol, mit dem wichtigen Unterschied einer *guten Wirksamkeit gegen Aspergillen*.

Wird Itraconazol auf den leeren Magen eingenommen, so beträgt die Bioverfügbarkeit nur etwa 40%. Wesentlich besser wird das Medikament resorbiert, wenn es gleichzeitig oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Seine Resorption wird von säurehemmenden Medikamenten beeinträchtigt. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt nach wiederholter Einnahme bei 64 Stunden. Itraconazol wird in der Leber in über 30 Metaboliten umgewandelt. Einer der Hauptmetaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, das ebenfalls antimykotisch wirksam ist (Halbwertszeit: 9 Stunden).<sup>2,7</sup>

Das *Nebenwirkungsprofil* von Itraconazol entspricht etwa demjenigen von Fluconazol. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Brechreiz, Bauchschmerzen, Schwindel, Juckreiz und Kopfschmerzen. Allergische Hautausschläge, Ödeme und (bei höheren Dosen) Hypokaliämie kommen vor. Ein Fall von Stevens-Johnson-Syndrom ist beobachtet worden. Bei der Langzeitbehandlung wurde über Leberenzymanstieg und periphere Neuropathien berichtet. Mehrere Fälle von reversibler idiosynkratischer Hepatitis sind beschrieben worden; die Hepatotoxizität wird jedoch als

deutlich geringer als diejenige von Ketoconazol eingeschätzt. Wie Ketoconazol und Fluconazol ist Itraconazol im Tierversuch in hohen Dosen teratogen. Alle drei Substanzen treten auch in die Muttermilch über.<sup>2-4,7</sup>

Wie Fluconazol hemmt Itraconazol hepatische mikrosomale Enzymsysteme in geringerem Ausmass als Ketoconazol. Wahrscheinlich wegen Unterschieden im Ausmass der Hemmung verschiedener Isoenzyme ist das *Interaktions-Potential* nicht ganz identisch. Die gefährliche Interaktion mit den neueren Antihistaminika ist für Itraconazol dokumentiert.

Bei systemischen Mykosen wird Itraconazol üblicherweise in einer Dosis von täglich zweimal 200 mg verwendet. Die Dosis sollte unmittelbar nach dem Essen eingenommen werden. Säurehemmende Medikamente wie Antazida und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker sollen frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von Itraconazol eingenommen werden.

## Praktisches Vorgehen

### *Candida-Infektionen*

Ein sehr häufiges Problem bei Störungen der T-Zell-Immunität sind oropharyngeale und ösophageale Candida-Infektionen. Typische Symptome der Candida-Ösophagitis sind Dysphagie, retrosternale Schmerzen und Schluckbehinderung. Bei 45 bis 95% der AIDS-Patienten werden oropharyngeale und/oder ösophageale Candida-Infekte beobachtet. Meistens handelt es sich bei den Erregern um Stämme von *Candida albicans*.

Lokal applizierte Antimykotika wie Amphotericin B (Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) und Nystatin (Mycostatin®-Suspension u.a.) sind *bei oropharyngealen und ösophagealen Candida-Infektionen* wirksam. Wegen der einfacheren Anwendung werden heute aber vermehrt *systemisch* wirksame Azol-Präparate eingesetzt.

Oft wird empfohlen, eine *Fluconazol-Einzeldosis* von 150 bis 400 mg zu verabreichen. Besser dokumentiert ist allerdings eine Fluconazol-Behandlung über *ein bis zwei Wochen*. Mit einer Dosis von 100 bis 200 mg täglich lassen sich in 80 bis 100% klinische und in 45 bis 85% mykologische Heilungen erzielen. Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich in mehreren kontrollierten Studien auch mit *Itraconazol* (100 bis 200 mg täglich).

Auch bei gutem Ansprechen auf die Behandlung werden aber schon im ersten Monat bei mehr als der Hälfte der Behandelten Rückfälle beobachtet. Eine *Sekundärprävention* mit Fluconazol (100 mg täglich während Monaten) konnte bei HIV-Infizierten die Rückfallrate auf 7% senken. Es gibt auch Berichte über eine erfolgreiche Sekundärprophylaxe mit einer Dosis von 200 mg Fluconazol pro Woche. Einem sechsfach höheren Risiko für Rückfälle waren diejenigen unterworfen, bei denen die CD4-Lymphozytenzahl unter 100/μl gesunken war.<sup>6</sup> Unter antimykotischer Dauer-Behandlung mit Fluconazol nimmt allerdings das Risiko für Infekte mit resistenten *Candida-albicans*-Stämmen zu. Auch dafür scheint eine niedrige CD4-Zahl ein prädisponierender Faktor zu sein. Um Azol-Resistenzen möglichst zu vermeiden, wird empfohlen, eine Soor-Prophylaxe erst bei häufigen Rückfällen (z.B. 3 pro Monat) zu beginnen.<sup>8</sup>

Beruhet die Infektion auf einer anderen *Candida*-Art, so sind die Triazole eventuell von Anfang an unwirksam. Dies ist unter anderem bei Infektionen mit *C. krusei* und z.T. auch mit *C. tropicalis* der Fall. Amphotericin B ist in der Regel wirksam.

Bei *schweren Candida-Infektionen* anderer Lokalisation galt bis vor kurzem *Amphotericin B* mit oder ohne Flucytosin als Mittel

der ersten Wahl.<sup>3</sup> In letzter Zeit konnte aber die Wirksamkeit von *Fluconazol* vermehrt auch bei solchen Infektionen dokumentiert werden.

In einer randomisierten Studie wurde Amphotericin B (0,5 bis 0,6 mg/kg täglich i.v.) mit Fluconazol (400 mg täglich) bei 206 Patienten mit *Candida-Fungämie*, jedoch ohne Granulozytopenie, verglichen. Die häufigsten Grunderkrankungen waren chronisches Nierenversagen, nicht-hämatologische Malignome und gastro-intestinale Erkrankungen. Mit beiden Behandlungen wurden bei 70 bis 80% der Behandelten klinische Erfolge erreicht; auch die Mortalität war vergleichbar. Unerwünschte Wirkungen waren unter Fluconazol signifikant seltener.<sup>9</sup>

An einem weiteren randomisierten Vergleich zwischen Amphotericin B und Fluconazol bei *invasiven Candida-Infekten* waren unter anderen auch 60 Kranke mit Neutropenie beteiligt. Im Vergleich mit Amphotericin B war Fluconazol gleich wirksam, aber besser verträglich.<sup>10</sup> In kleineren Arbeiten wurde Fluconazol auch bei *Candida-Endophthalmitis* als wirksam beurteilt,<sup>11</sup> Vergleichsstudien stehen aber noch aus. Fluconazol war in einer kontrollierten Studie ähnlich wirksam wie Amphotericin B-Blasenspülungen bei *Candida-Infektionen* der Niere und ableitenden Hamwege.<sup>12</sup>

### **Aspergillus-Infektionen**

Aspergillen gehören zu den Schimmelpilzen und sind nach den *Candida*-Arten die zweithäufigsten Erreger von im Spital erworbenen Pilz-Infektionen. *A. fumigatus* ist am wichtigsten, seltener sind *A. flavus* und *A. niger* sowie noch andere *Aspergillus*-Arten von Bedeutung. Die Infektion geschieht durch Inhalation von *Aspergillus*-Sporen. Je nach Resistenzlage der Betroffenen können sich unterschiedliche, meist pulmonale Erkrankungen entwickeln. Eine *allergische bronchopulmonale Aspergillose* wird vorwiegend bei immunkompetenten Personen mit chronischen Lungenerkrankungen beobachtet. Symptome sind Husten, vermehrte Sputum-Produktion und erhöhte IgE-Spiegel. Als Behandlung kommen in erster Linie systemische Glukokortikoide in Frage. Ein *Aspergillom* ist eine kugelige Pilzkolonie, welche bei Immunkompetenten durch eine lokale Vermehrung von Aspergillen in Lungenzysten und -kavernen entsteht. Die Behandlung erfolgt wenn möglich durch chirurgische Resektion des Gebildes; andernfalls kann eine Behandlung mit Itraconazol versucht werden.

Eigentliche *invasive Aspergillosen* sind demgegenüber opportunistische Infektionen. Betroffen sind vorwiegend Personen mit längerdauernder *Neutropenie* (z.B. therapieinduziert bei Leukämiepatienten nach Knochenmarks-Transplantation) und *Steroid-behandelte* Träger von soliden Organtransplantaten. Auch bei HIV-Infizierten treten sie im Zusammenhang mit Granulozytopenie auf. Destruierend wachsende Aspergillen können ausser in der Lunge selten auch in Skelett, Gehirn und Leber auftreten. Die Letalität ist bis heute hoch und die Prognose insbesondere bei längerer Granulozytopenie infaust. Als Standard-Behandlung gilt *Amphotericin B* (täglich 1 bis maximal 1,5 mg/kg i.v.).

Von den bisher erhältlichen Azol-Antimykotika weist *Itraconazol* die beste Wirksamkeit gegen Aspergillen auf; die gastrointestinale Resorption ist allerdings bei Kranken in schlechtem Allgemeinzustand stark beeinträchtigt. In offenen Studien wurde Itraconazol als initiale Behandlung oder als Erhaltungs-Medikation nach einer Amphotericin-Behandlung mit einigem Erfolg eingesetzt. Vergleichsstudien mit einer Standard-Dosierung von Amphotericin B stehen bis heute noch aus. Itraconazol wird aufgrund der heute

vorliegenden Daten als Mittel der zweiten Wahl bei Aspergillose angesehen. Es wird empfohlen, zuerst für drei Tage dreimal 200 mg/Tag, später noch zweimal 200 mg/Tag zu verabreichen.<sup>13</sup>

### **Kryptokokken-Meningitis**

Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* werden in der Regel als Meningitiden manifest. Sie können auch immunkompetente Personen betreffen. Andererseits gehören sie zu den häufigsten opportunistischen Infekten bei Immunkompromittierten. In den USA ist die Kryptokokken-Meningitis bei HIV-Infizierten heute eine der wichtigsten opportunistischen Infektionen und bei etwa 15% die Todesursache.

Zur Behandlung des akuten Infektes gilt *Amphotericin B* (0,3 bis 0,7 mg/kg i.v. täglich) allein oder in Kombination mit *Flucytosin* (100 mg/kg täglich) über sechs oder zehn Wochen als Standard-Behandlung.<sup>3</sup>

In einer randomisierten Multizenterstudie bei 194 Patienten wurde untersucht, ob eine solche Behandlung ohne Nachteile von sechs auf vier Wochen Dauer reduziert werden könne. Die kürzere Behandlung resultierte in einer Rückfallrate von 27% (während eines Jahres), wogegen es bei den während sechs Wochen Behandelten nur zu 16% Rückfällen kam. Ein höheres Rückfallrisiko hatten insbesondere Personen mit initialen neurologischen Ausfällen, einer immunsupprimierenden Grundkrankheit oder Therapie.<sup>14</sup> Ebenfalls dokumentiert ist die Wirksamkeit von *Fluconazol* bei Kryptokokken-Meningitis. Hingegen ist umstritten, ob Fluconazol einer Behandlung mit Amphotericin B ebenbürtig ist. In einer grossen randomisierten Studie bei 194 Personen war Fluconazol (200 bis 400 mg täglich) ähnlich wirksam wie Amphotericin B (0,5 mg/kg täglich) in Kombination mit Flucytosin (150 mg/kg). Tendenziell kam es unter Fluconazol aber häufiger zur Progression der Erkrankung (bei 20%; unter Amphotericin B/Flucytosin 11%), klinische Heilungen wurden in 34% bzw. 40% erzielt (Unterschiede nicht-signifikant).<sup>15</sup> Eine kleinere randomisierte Studie musste abgebrochen werden, weil bei 8 von 14 Behandelten Fluconazol ungenügend wirksam war.<sup>16</sup>

Itraconazol ist bei Kryptokokken-Meningitis weniger gut dokumentiert. Ein theoretischer Nachteil ist seine schlechtere Penetration ins zentrale Nervensystem. In nicht-kontrollierten Studien erwies sich Itraconazol dennoch als wirksam. Möglicherweise wird die schlechtere Penetration durch eine bessere Affinität der lipophilen Substanz zum Nervengewebe wettgemacht.<sup>2</sup>

Rückfälle nach einer Kryptokokken-Infektion müssen bei HIV-Infizierten bei etwa der Hälfte der Behandelten erwartet werden. Zur *Dauerbehandlung* wird heute in erster Linie *Fluconazol* (200 mg täglich) empfohlen. Damit konnte die Rückfallrate auf 3% in einem halben Jahr gesenkt werden (gegenüber 37% unter Placebo).<sup>17</sup> In randomisierten Vergleichsstudien war Fluconazol in der Langzeittherapie sowohl Itraconazol (200 mg täglich) wie auch Amphotericin B (wöchentlich 1 mg/kg i.v.) signifikant überlegen.<sup>6</sup>

### **Andere Erreger**

Pilz-Infektionen mit anderen Erregern treten vor allem als endemische Mykosen auf und spielen in Europa eine sehr untergeordnete Rolle. In den USA werden insbesondere disseminierte *Histoplasmosen*, *Kokzidioidomykosen* und *Blastomykosen* beobachtet.<sup>2</sup>

Bei von einem dieser drei Erreger verursachten, schweren Erkrankungen empfehlen auch heute noch viele Autoren eine initiale Behandlung mit *Amphotericin B* (0,5 bis 0,6 mg/kg i.v. täglich).<sup>3</sup>

Bei meningealer Kokzidioidomykose muss Amphotericin B intrathekal verabreicht werden. In einer offenen Studie erhielten 47 Patienten mit meningealer Kokzidioidomykose täglich 400 mg Fluconazol per os. Die Behandlung wurde bei 79% der Behandelten als erfolgreich beurteilt, die Verträglichkeit war allgemein gut.<sup>18</sup> Kontrollierte Vergleichsstudien mit Amphotericin B fehlen bis heute.

Bei nicht-meningealen *Kokzidioidomykosen* werden Azole zur Dauersuppression und bei weniger schweren Erkrankungen als initiale Behandlung angewendet.

Bei der *Histoplasmose* und bei der *Blastomykose* haben die Azole Amphotericin B weitgehend verdrängt. Gut belegt ist die Wirksamkeit von *Itraconazol* (zweimal 200 mg täglich); die Anwendung von Fluconazol ist weniger gut dokumentiert. HIV-Infizierte benötigen nach einer Histoplasmose ebenfalls eine dauernde antimykotische Suppression, z.B. mit *Itraconazol*.<sup>2</sup>

Selten, aber problematisch sind Infektionen mit *Mucor*-Arten, die generell nicht auf Azol-Antimykotika ansprechen und mit Amphotericin B behandelt werden müssen.

### Antimykotische Primärprophylaxe bei HIV-Infizierten?

In einer randomisierten Studie bei 428 Personen mit *fortgeschrittener HIV-Infektion* konnte gezeigt werden, dass eine Primärprophylaxe mit Fluconazol (200 mg täglich per os) das Risiko für invasive Pilz-Infektionen, insbesondere Kryptokokken-Meningitiden verringert, ohne dass daraus aber ein Überlebensvorteil resultierte.

Während der Beobachtungszeit von durchschnittlich 35 Monaten verstarben in der Fluconazolgruppe 45% und in der Kontrollgruppe 43% der Behandelten. Invasive Mykosen wurden unter Fluconazol signifikant weniger beobachtet (bei 4%, gegenüber 11% bei den Kontrollen). Die Unterschiede waren am ausgeprägtesten in der Gruppe mit einer CD4-Lymphozytenzahl unter 500/µl. Obwohl die Kontrollgruppe mit Clotrimazol, einem lokal wirksamen Antimykotikum, behandelt wurde, war unter Fluconazol auch das Risiko für eine Candida-Ösophagitis signifikant kleiner (1% verglichen mit 8%). Werden auch die oropharygealen Infektionen hinzugechnet, so betrug das Risiko für eine Candida-Infektion aber auch unter Fluconazol 11%. Dies interpretieren die Autoren als Ausdruck einer Zunahme von Infektionen mit resistenten Stämmen.<sup>19</sup>

Mit der generellen Einführung einer Fluconazol-Prophylaxe bei HIV-Infizierten würde einer Resistenzentwicklung wohl weiter Vorschub geleistet werden. Während eine Gruppe von Fachleuten die primärprophylaktische Anwendung bei fortgeschrittener Immunschwäche befürwortet, wird in der Schweiz im allgemeinen davon abgeraten. Sinnvoll erscheint dagegen, Fluconazol zur *Sekundärprophylaxe* nach einer Kryptokokken-Meningitis oder bei häufigen Rückfällen von Candida-Infektionen einzusetzen (siehe oben).<sup>8</sup>

### Primärprophylaxe bei medikamentös induzierter Knochenmarksaplasie?

Das Risiko für systemische Mykosen ist erhöht bei ausgeprägten, länger als fünf bis zehn Tage dauernden Granulozytopenien, wie sie zum Teil von einer *aggressiven Chemotherapie* induziert werden. Der Nutzen von Antimykotika zur Prophylaxe ist bis heute umstritten. Bei 257 Personen unter aplasierender Chemotherapie wegen akuter Leukämie vermochte *Fluconazol* (400 mg täglich) lediglich das Risiko für oberflächliche Mykosen signifikant zu

verringern. Invasive Pilzinfektionen entwickelten sich in 4% verglichen mit 8% unter Placebo (Unterschied nicht-signifikant).<sup>20</sup>

In einer weiteren randomisierten Studie wurde *Fluconazol* (150 mg täglich per os) mit der *oralen* Verabreichung von *Amphotericin B* (viermal 500 mg täglich) bei 820 Personen mit akuter Leukämie und Granulozytopenie verglichen. Gesicherte wie auch vermutete systemische Mykosen unterschieden sich dabei in beiden Gruppen nicht signifikant. Hingegen wurden unter Fluconazol fünfmal weniger unerwünschte Wirkungen beobachtet als unter Amphotericin B.<sup>21</sup>

In weiteren randomisierten Studien (auch bei Kindern) war Fluconazol ähnlich wirksam wie orale Polyene (z.B. Nystatin = Mycostatin®) oder Amphotericin B intravenös.

Ein Argument gegen eine prophylaktische Behandlung ergibt sich aus Hinweisen, wonach die Azol-Antimykotika die neutropenische Phase verlängern können.

Weniger umstritten ist eine antimykotische Prophylaxe bei *Knochenmarks-Transplantation*, wo besonders langdauernde Granulozytopenien auftreten. Zur Verhütung von Pilzinfektionen werden auch physikalische Massnahmen wie Luftfilter eingesetzt.

In einer randomisierten Studie bei 356 Personen senkte *Fluconazol* (400 mg täglich) das Risiko, an einer systemischen Mykose zu erkranken, gegenüber Placebo von 16% auf 3%. Verhindert wurden in erster Linie Candida-Infektionen, während systemische Aspergillosen nicht beeinflusst wurden. Die durch Pilzinfektionen bedingte Mortalität war ebenfalls signifikant kleiner, hingegen nicht die Gesamtmortalität.<sup>22</sup>

In einer ähnlich angelegten Studie bei 300 Knochenmarks-Transplantierten wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. In dieser Studie war aber unter *Fluconazol* auch die Gesamtmortalität während der ersten 110 Tage nach Transplantation signifikant kleiner (20% gegenüber 35%).<sup>23</sup>

Amphotericin B in einer prophylaktischen Dosis von 0,1 mg/kg i.v. täglich wurde bei 182 Knochenmarks-Transplantierten mit Placebo verglichen. Unter Placebo wurde tendenziell häufiger eine systemische Mykose vermutet und eine entsprechende Behandlung eingeleitet. Auch war die Gesamtmortalität mit 12% signifikant höher als unter der aktiven Prophylaxe (3%). Autoptisch konnte aber ein Zusammenhang der Todesfälle mit Pilzinfektionen nicht eindeutig gesichert werden.<sup>24</sup>

### Schlussfolgerungen

Die Triazole sind heute in vielen Fällen *akuter* systemischer Mykosen Mittel der Wahl. Sie lassen sich einfacher verabreichen und erfordern weniger Überwachung als Amphotericin B oder Flucytosin. Fluconazol und Itraconazol zeichnen sich aus durch *weniger und vor allem weniger gravierende Nebenwirkungen* als ihre Vorgänger. Die einfachere Einnahme und die gute Verträglichkeit machen auch erst eine monate- oder jahrelange Einnahme praktikabel, wie sie beispielsweise zur Dauersuppression nach einer Kryptokokken-Meningitis bei HIV-Infizierten benötigt wird. Die langdauernde Anwendung verursacht jedoch *enorme Kosten* (200 mg Fluconazol oder 400 mg Itraconazol pro Tag kosten monatlich an die 1000 Franken) und trägt potentiell zu einem Überhandnehmen von *resistenten Keimen* bei. Ob die erwähnten Restriktionen<sup>8</sup> (keine Primärprophylaxe bei HIV-Infizierten, Sekundärprophylaxe erst bei drei Candida-Infekten pro Monat) genügen, um diese Entwicklung zu verhindern, bleibt abzuwarten.

Tabelle 2: Wichtige systemische Mykosen und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

<b>Infektion</b>	<b>Mittel erster Wahl und Tagesdosis (Erhaltungsdosis)*</b>	<b>Alternativen und Tagesdosis (Erhaltungsdosis)*</b>
<b>Candida-Infektionen</b>		
Ösophagitis	Fluconazol 200 mg	Itraconazol 200 mg Ketoconazol 200 bis 400 mg Amphotericin B 0,3 mg/kg <i>i.v.</i>
Fungämie	Fluconazol 400 mg <i>i.v.</i>	Amphotericin B 0,5 bis 0,6 mg/kg <i>i.v.</i>
Zystitis	Fluconazol 400 mg	Amphotericin B-Blasenspülung 50 mg/l
Hepato-lienale Candidiasis	Fluconazol 400 mg	Amphotericin B 0,8 bis 1,1 mg/kg + Flucytosin 100 mg/kg in drei Dosen <i>i.v.</i>
Andere tiefe Infektionen	Amphotericin B 0,5 bis 1 mg/kg <i>i.v.</i> eventuell kombiniert mit Flucytosin 4mal 25 mg/kg <i>i.v.</i>	Fluconazol 400 bis 800 mg per os oder <i>i.v.</i>
<b>Aspergillus-Infektionen</b>		
Invasive Aspergillose	Amphotericin B 1 bis 1,5 mg/kg <i>i.v.</i>	Itraconazol initial 3mal 200 mg, ab 4. Tag 2mal 200 mg
<b>Kryptokokken-Infektionen</b>		
Meningitis- Initialbehandlung	Amphotericin B 0,3 bis 0,7 mg/kg <i>i.v.</i> eventuell kombiniert mit Flucytosin 4mal 25 mg/kg <i>i.v.</i>	Fluconazol 400 mg per os oder <i>i.v.</i> Itraconazol 2mal 200 mg
Dauer-Suppression	Fluconazol 200 mg	Amphotericin B 1 mg/kg/Woche <i>i.v.</i> Itraconazol 200 mg
<b>Histoplasmose</b>		
Initiale Behandlung	Itraconazol 2mal 200 mg** Amphotericin B 0,5 bis 0,6 mg/kg <i>i.v.</i>	Ketoconazol 1 bis 2mal 400 mg
Dauer-Suppression	Itraconazol 1 bis 2mal 200 mg	Amphotericin B 0,5 bis 0,8 mg/kg/Woche <i>i.v.</i>
<b>Kokzidioidomykosen</b>		
Meningitis	Fluconazol 400 bis 800 mg oral oder <i>i.v.</i>	Amphotericin B intrathekal
Andere Lokalisationen	Fluconazol 400 bis 800 mg oral oder <i>i.v.</i> ** Amphotericin B 0,5 bis 0,6 mg/kg <i>i.v.</i>	Itraconazol 2mal 200 mg Ketoconazol 1 bis 2mal 400 mg
<b>Blastomykose</b>		
	Itraconazol 1 bis 2mal 200 mg** Amphotericin B 0,5 bis 0,6 mg/kg <i>i.v.</i>	Ketoconazol 1 bis 2mal 400 mg

\* Ohne speziellen Hinweis beziehen sich alle Dosisangaben auf die **orale** Verabreichung

\*\* Bei schwerer Erkrankung gilt Amphotericin B als Mittel der ersten Wahl.

Der Nutzen einer Antimykotika-Prophylaxe bei Krebskranken mit Granulozytopenien konnte bisher nicht belegt werden. Nur bei Knochenmarks-Transplantationen, wo mit einer Fluconazol-Behandlung zumindest Candida-Infektionen verhindert werden können, gibt es positive Erfahrungen.

Amphotericin B bleibt bis heute das wirksamste Medikament zur Behandlung systemischer Mykosen mit Schimmelpilzen und einigen Candida-Arten und ist damit auch das wichtigste Antimykotikum bei einer empirischen Therapie.

### Literatur

- 1 Schaffner A. Ther Umsch 1990; 47: 664-9
- 2 Como JA, Dismukes WE. N Engl J Med 1994; 330: 263-72
- 3 Med Lett Drugs Ther 1996; 38: 10-2
- 4 Perfect J et al. Drug Saf 1992; 7: 323-63
- 5 Gillum G et al. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 450-82
- 6 Goa KL, Barradell LB. Drugs 1995; 50: 658-90
- 7 Haria M et al. Drugs 1996; 51: 585-620
- 8 Denning DW. Lancet 1995; 346: 454-5
- 9 Rex JH et al. N Engl J Med 1995; 331: 1325-30
- 10 Anaissie EJ et al. Clin Infect Dis 1996; 23: 964-72
- 11 Akler ME et al. Clin Infect Dis 1995; 20: 657-64
- 12 Fan Havard P et al. Clin Infect Dis 1995; 21: 960-5
- 13 Jennings TS, Hardin TC. Ann Pharmacother 1993; 27: 1206-12
- 14 Dismukes WE et al. N Engl J Med 1987; 317: 334-41
- 15 Saag MS et al. N Engl J Med 1992; 326: 83-9
- 16 Larsen RA et al. Ann Intern Med 1990; 113: 183-7
- 17 Bozzette SA et al. N Engl J Med 1991; 324: 580-4
- 18 Galgiani JN. Ann Intern Med 1993; 119: 28-35
- 19 Powderly WG et al. N Engl J Med 1995; 332: 700-5
- 20 Winston DJ et al. Ann Int Med 1993; 118: 495-503
- 21 Menichetti F et al. Ann Int Med 1994; 120: 913-8
- 22 Goodman JL et al. N Engl J Med 1992; 326: 845-51
- 23 Slavin MA et al. J Infect Dis 1995; 171: 1545-52
- 24 Perfect JR et al. J Infect Dis 1992; 165: 891-7

---

## *ceterum censeo*

---

## Evidenz und Ethik

Ein Prinzip, das in pharma-kritik schon immer hochgehalten wurde, gewinnt in neuester Zeit mehr Beachtung: Medizinische Interventionen sollten auf einem objektiven Nachweis ihres Nutzens beruhen. Unter der Bezeichnung «*evidence based medicine*» wird erfreulicherweise eine Medizin propagiert, die sich an kontrolliert-randomisierten Studien oder wenigstens an möglichst aussagekräftigen Untersuchungen (z.B. Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien) orientiert.

Randomisierte Studien erlauben uns abzuschätzen, ob überhaupt und in welchem Ausmass eine Intervention vorteilhafte Konsequenzen für die Probandinnen und Probanden hat. Meistens lautet dabei die Frage, ob sich ein bestimmtes Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko reduzieren lässt. Wir sind daran gewöhnt, dass man uns beispielsweise von einer 20prozentigen Risikoreduktion berichtet. Diese Ziffer bezieht sich in der Regel auf die *relative* Reduktion

des Risikos. Die Reduktion des *absoluten* Risikos präsentiert sich meistens sehr viel weniger eindrucksvoll.

Ein Beispiel soll dies kurz illustrieren: In einer rund fünf Jahre dauernden, randomisierten Studie gelang es, bei Personen mit koronarer Herzkrankheit das relative Mortalitätsrisiko mit einem Lipidsenker gegenüber Placebo-behandelten Patienten um ungefähr 30% zu reduzieren. Die absolute Risikoreduktion betrug dagegen annähernd 4%, d.h. in der Placebogruppe starben knapp 12%, in der aktiv behandelten Gruppe waren es wenig über 8%. Diese Tatsache lässt sich noch anders ausdrücken, indem man die Zahl der Personen angibt, die behandelt werden müssen, um das untersuchte Ereignis (in diesem Fall: den Tod) *einer* Person zu verhindern. Dieser Wert wird mit «*Number Needed to Treat*» (NNT) bezeichnet. Im vorliegenden Beispiel beträgt er 25: so viele Patienten mussten rund fünf Jahre lang behandelt werden, um einen Todesfall zu verhüten. Umgerechnet auf ein Jahr Behandlung beträgt die NNT 125.

Selbstverständlich ist *jeder* Nachweis einer Risikoreduktion beachtenswert. Im Vergleich mit der noch immer allzu häufigen Unsicherheit in bezug auf die Nützlichkeit medizinischer Massnahmen muss festgehalten werden, dass ein derart nachgewiesener Nutzen die untersuchte Intervention aus ethischer Sicht wesentlich aufwertet. Dennoch wäre es ein grober Irrtum zu glauben, eine mittels randomisierter Studie demonstrierte Risikoreduktion lasse sich unbesehen auf unsere Praxis übertragen.

Mit anderen Worten: *auch die Evidenz muss interpretiert werden*. An erster Stelle ist zu bedenken, dass das Studienresultat ja nur zu bestimmten Endpunkten eine gültige Aussage vermittelt. Oft lässt sich z.B. aus einer Studie nicht ableiten, ob und wie durch die geprüfte Intervention die *Lebensqualität* beeinflusst wird. Unerwünschte Wirkungen von medikamentösen oder anderen Massnahmen sind umso mehr von Bedeutung, je weniger relevant die Endpunkte der Studie sind.

Ein Beispiel: Wenn sich in einer randomisierten Studie nachweisen lässt, dass die Progression einer Krebserkrankung (z.B. das Auftreten von Metastasen) durch eine Chemotherapie vorteilhaft beeinflusst wird, so erscheint die Intervention zunächst als höchst wünschenswert. Wenn es sich aber zeigt, dass die gleiche Chemotherapie die Mortalität nicht beeinflusst (mit anderen Worten: das Leben im Durchschnitt nicht verlängert) und zudem die Lebensqualität der Behandelten stark beeinträchtigt, so erscheint die Evidenz der festgestellten Wirkung in einem ganz anderen Licht.

Um entscheiden zu können, ob sich ein Resultat auf jemanden anwenden lässt, der *bei mir* medizinische Hilfe sucht, stellt sich sodann die Frage, ob diese Person auch tatsächlich eine *vergleichbare Risikosituation* aufweist wie die in die Studie aufgenommenen Personen. Es könnte ja z.B. sein, dass mein Patient zusätzlich an einer Krankheit leidet, die in der Studie als Ausschlusskriterium galt. Wurden beispielsweise in die oben erwähnte Lipidsenker-Studie keine Diabetiker aufgenommen, so gelten ihre Schlussfolgerungen möglicherweise für Diabetiker nicht. Nur wenn es zutrifft, dass meine Patientin oder mein Patient gewissermassen ebenfalls in die Studie hätte aufgenommen werden können, ist es zulässig, für sie oder ihn eine *relative* Risikoreduktion durch die

Intervention zu erwarten, die der in der Studie beobachteten entspricht.

Dies heisst jedoch nicht, dass für meine «passenden» Patienten auch die *absolute* Risikoreduktion ähnlich wäre wie in der Studie. Das Mortalitätsrisiko der koronaren Herzkrankheit variiert bekanntlich von Land zu Land erheblich. In der Schweiz ist es verhältnismässig niedrig. Wenn man vermuten darf, eine in der Schweiz untersuchte Placebogruppe hätte z.B. nur ein Mortalitätsrisiko von 8% (und nicht 12% wie in der oben erwähnten Studie), so beträgt die Interventions-bedingte Reduktion des absoluten Risikos nur etwa 2,5% (und nicht 4%). Daraus errechnet sich eine deutlich höhere Zahl von Personen, die behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern (NNT), nämlich 40 (bzw. 200 pro Jahr).

Diese Überlegungen zeigen, dass die «nackte» Evidenz verhältnismässig wenig Entscheidungshilfe darstellt. Wir leben ja in einer Welt mit beschränkten Ressourcen und können uns – als Gesellschaft – nicht leisten, beliebig viele Leute gewissermassen überflüssigerweise zu behandeln. Wir müssen daher anerkennen, dass die «evidence based medicine» das schwierige *ethische Dilemma* therapeutischer Entscheide nicht zu lösen vermag, sondern bestenfalls genauer mit Ziffern umschreibt. Auch wenn im Durchschnitt nur eine einzige Person von 200 von einer Intervention profitiert, so könnte es ja ohne weiteres gerade eine oder einer der Kranken sein, die ich heute in meiner Sprechstunde sehe. Warum sollte dieses Individuum nicht die Chance bekommen, mittels einer nachweisbar nützlichen Intervention tödliche Komplikationen vermeiden zu können? Auf der anderen Seite ist völlig klar, dass infolge der Vergabe von «Gesundheitsfranken» an Kranke, die mit grosser Wahrscheinlichkeit keinen Nutzen aus einer Intervention ziehen, die Finanzen an anderer Stelle, bei anderen Kranken fehlen könnten.

Wir werden in den nächsten Jahren mit grosser Wahrscheinlichkeit viele Studienresultate sehen, die den Nutzen von teilweise sehr kostspieligen Interventionen zeigen. Die Fragen werden sich daher wieder und wieder stellen: Lässt es sich verantworten, einem kranken Menschen eine Behandlung zu verweigern, die ihm möglicherweise nützen könnte? Ist es andererseits zulässig, die eher knapper werdenden finanziellen Ressourcen in die eine oder die andere Richtung zu kanalisieren und dabei allenfalls die Interessen vieler anderer kranker Menschen zu vernachlässigen? Wir sind also mit einem ethischen Dilemma konfrontiert, das unsere auf das Individuum ausgerichtete Medizin zunehmend herausfordern wird. Im Einzelfall therapeutische Entscheide zu treffen, die für die Betroffenen nicht mit Sicherheit optimal sind, fällt sehr schwer. Diese Schwierigkeit wird durch eine zahlenmässig fassbare Evidenz genauer umschrieben, jedoch nicht behoben.

Meiner Ansicht nach überfordert der ethische Anspruch die Kapazitäten der medizinischen Berufe. Je länger je weniger darf es dem Ermessen einzelner überlassen sein, wie in diesen Fragen entschieden wird. Ich glaube deshalb, dass es einer gemeinsamen Anstrengung von Menschen verschiedenster Berufe und Alter bedarf, um gerechte Lösungen zum Konflikt zwischen individuellen und gesellschaftlichen Interessen zu finden.

Etzel Gysling

*In eigener Sache*

## Meloxicam

pharma-kritik 1996; 18 (Nummer 9): 33-5

Die Firma Boehringer Ingelheim (Schweiz) hat vielen Ärzten eine Stellungnahme zum oben erwähnten Artikel zugestellt. Dabei wurde der Schriftzug «pharma-kritik» ohne unsere Einwilligung verwendet. Wir möchten festhalten, dass wir mit dieser Aussendung nichts zu tun haben. Unseres Erachtens handelt es sich um eine irreführende, missbräuchliche Verwendung unseres Schriftzugs. Infomed-Verlags-AG

## Hinweis auf infomed-screen

Dieser pharma-kritik-Nummer ist ein Bestellschein für verschiedene Infomed-Angebote beigelegt. Wir möchten Sie nochmals besonders auf unsere neue Zeitschrift infomed-screen aufmerksam machen. Das neue Blatt vermittelt konzise Information zu «evidence based medicine». Die aktuelle Nummer 3 enthält unter anderem die folgenden Zusammenfassungen:

Neuroleptika beschleunigen Demenz  
Wird nach Herzinfarkt zu selten angiographiert?  
Mischen von Impfstoffen: verminderte Immunantwort  
Schlaganfälle nach koronarem Bypass  
Helicobacterinfektion: Risiko für Ehepartner  
Kluge Köpfe schützen sich  
Statine schützen den Bypass  
Okkultes Blut: Welcher Test ist vorzuziehen?  
Alendronat verhindert Frakturen  
Wer wählt die Komplementärmedizin – und warum?

---

## Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. P. Ritzmann, Alte Strasse 4, CH-8247 Flurlingen  
Dr. Renata Majstorovic, Kantonale Psychiatrische Klinik St. Pirminsberg, CH-7312 Pfäfers

Prof. Dr. J. Bille, Institut de microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne  
PD Dr. S. Rüttimann, Medizinische Abteilung, Kantonsspital, CH-8208 Schaffhausen  
Prof. Dr. A. Schaffner, Medizinische Klinik B, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich  
Prof. Dr. W. Zimmerli, Abteilung für Infektiologie, Departement Innere Medizin, Universitätskliniken, Kantonsspital, CH-4031 Basel

---

*Diese Nummer wurde am 25. März 1997 redaktionell abgeschlossen.*

# pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Thomas Kappeler, Beat Staub  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org  
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>  
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.