

rate auch dort auffällig geworden sein, was nicht der Fall ist.

Nach meiner Kenntnis der britischen Daten und nach wiederholten Auskünften, die ich in der britischen Gesundheitsbehörde (CSM) erhalten habe, trifft auch die Behauptung nicht zu, daß die Zahl der Meldungen zerebrovaskulärer Erkrankungen bei den gestodenhaltigen Ovulationshemmern in England um ein Mehrfaches über denen anderer Präparate liege. Ich bleibe dabei, daß die höhere Melderate für gestodenhaltige Ovulationshemmer in Deutschland als Ergebnis einer stimulierten Berichtstätigkeit und nicht als „Signal“ im epidemiologischen Sinne zu werten ist.

Wenn Professor Kuhl die Rolle seiner pharmakokinetischen Befunde bei der Auslösung der Warnung des BGA jetzt auch als weniger wichtig darstellt, so wurden sie doch immer wieder, nicht zuletzt von ihm selbst, zur Erklärung der vermeintlich höheren Thrombosehäufigkeit bei den gestodenhaltigen Präparaten herangezogen. Das wird auch in seinem Leserbrief wieder deutlich. Daß Gestoden in höheren Konzentrationen als 3-Keto-Desogestrel im Serum erscheint, ist unstrittig und liegt daran, daß beide Substanzen ein unterschiedliches Eiweißbindungsvermögen haben und sich anders im Körper verteilen. Daraus läßt sich nicht ein gegenüber 3-Keto-Desogestrel verzögerter Abbau des Gestodens ableiten – die Eliminationshalbwertszeiten beider Gestagene aus dem Serum sind einander mit 16 beziehungsweise 18 Stunden sehr ähnlich. Auch die bei allen untersuchten Gestagenen in vitro in hohen Konzentrationen gefundene Hemmung von P-450-Enzymen stützt diese Vermutung nicht. Die von Professor Kuhl vorgetragene pathophysiologische Erklärung für die vermeintlich durch Gestoden hervorgerufenen Schlaganfälle stützt sich auf Arbeiten, die Gestoden überhaupt nicht behandeln.

Ich bedaure, wenn Professor Kuhl die von der Arbeitsgruppe und mir an seiner Studie geäußerte Kritik als „einseitig und überzogen“ und „mit groben Fehlern behaftet“ empfindet. Das ändert aber nichts an der

Tatsache, daß inzwischen eine weitere randomisierte Studie mit verblinder Analytik und genügendem Prüfumfang keine Unterschiede in den Ethinylestradiolspiegeln unter Kombinationspräparaten mit 30 µg Ethinylestradiol und Desogestrel beziehungsweise Gestoden gefunden hat. Diese Studie, an deren Design Professor Kuhl mitgearbeitet hat, war eigens zu dem Versuch eingeleitet worden, seine Befunde zu reproduzieren. Sie gesellt sich jetzt zu den fünf pharmakokinetischen Studien, die ebenfalls keinen Unterschied in den EE₂-Spiegeln zwischen den mit den beiden Gestagenen kombinierten Präparaten gefunden hatten.

Als Ende Oktober 1991 in Mottam Hall nahe Manchester bei der Vorstellung der letzten Studie in Anwesenheit von Professor Kuhl nach einer Erklärung für die Diskrepanz zwischen seiner und den anderen Studien gesucht wurde, nannte ich den Zufall als am wahrscheinlichsten: Bei einem vorgegebenen Irr-

Schlußwort II

Grundlage der klinischen Analyse ist die Pathophysiologie. Unter Berücksichtigung naturwissenschaftlich erhobener Einzeldaten werden Manifestationen organischer Erkrankungen in ihren Zusammenhängen und wiederkehrenden Gesetzmäßigkeiten erfaßt. Die Kritiker meiner pathophysiologischen Wertung sind Naturwissenschaftler. Sie behandeln keine Patienten. Somit bleibt ihnen die Beurteilung der klinischen Relevanz laborchemischer Einzeldaten gewöhnlich erspart. Aus der Sicht des Klinikers ist es allerdings unzulässig und zudem unverantwortlich, wenn man, wie Prof. Dr. H. Kuhl dies in seiner Stellungnahme tut, individuelle Risikofaktoren ignoriert, nur weil sie nicht ins wissenschaftstheoretische Konzept passen.

So verwundert es nicht, daß Kuhl sich auf eine ätiologische Analyse zerebrovaskulärer Störungen nicht einlassen mag. Weiterhin verwendet er den Begriff „Schlaganfall“, mit dem lediglich ein akutes

tumsrisiko von 0,05 kann jeder 20. Befund ein Zufallsprodukt sein, eine nicht zu vernachlässigende Größenordnung. Professor Kuhl wollte diese Möglichkeit auch nicht ausschließen.

Abwegig ist der Vorwurf, die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates hätten „keine Erfahrung mit der Pharmakokinetik der Pille.“ Immerhin sind vier Mitglieder des Beirates Pharmakologen oder klinische Pharmakologen, denen die für die Beurteilung der hier einschlägigen pharmakokinetischen Fragen notwendige Sachkenntnis sehr wohl unterstellt werden darf.

Walter O. Spitzer
M.D., M.P.H., F.R.C.P. (C)
Department of Epidemiology
and Biostatistics
McGill University
Faculty of Medicine
Purvis Hall
1020 Pine Avenue West
Montreal, Quebec H3A 1A2
Canada

zerebrales Ereignis beschrieben wird. Kuhl wirft die Theorie auf, das gesamte in den Fallmeldungen zu findende Spektrum zerebrovaskulärer Störungen sei Folge eines vaso-konstriktorischen Effekts von Gestoden, verstärkt durch die erhöhte Gerinnungsbereitschaft infolge zunehmender Konzentration von EE₂ im Serum. Dieser Theorie kann nicht zugestimmt werden: Hirnvenen- und Sinusthrombosen im Zusammenhang mit entzündlichen oder tumorösen Grunderkrankungen, kardiogene Embolien oder hypertensive Blutungen lassen sich wohl kaum als Folge gestagenbedingter Vasokonstriktion bei erhöhter Gerinnungsbereitschaft erklären. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum die durch den Ovulationshemmer bedingte Aktivierung des fibrinolytischen Systems unerwähnt bleibt. Als Beleg für den postulierten Pathomechanismus werden drei Publikationen bemüht, die sich jedoch sämtlich mit spezifisch gestodenabhängigen Effekten gar nicht befassen. Die Behauptung, die Zahl von 61 gemeldeten Fällen zerebro-

vaskulärer Störungen unter Femovan oder Minulet liege zwölfmal so hoch wie bei anderen Ovulationshemmern, ist zurückzuweisen. Der Leser erfährt weder, welche Bezugspräparate gemeint sind, noch, welche zerebrovaskulären Störungen berücksichtigt werden.

Inwieweit Hörstürze, Migränekopfschmerzen, Thrombosen bei familiär bedingten Fettstoffwechselstörungen, Thrombosen bei angeborenen Gefäßmalformationen, spontane Blutungen, Embolien und venöse Thrombosen bei anderen Ovulationshemmern in gleicher Weise differenziert erfaßt wurden, wie dies in der Analyse für Femovan und Minulet geschehen ist, bleibt unerwähnt.

Die Berechtigung von Kuhls Hinweis, nicht die pharmakokinetischen Befunde, sondern eine hohe Zahl von Thrombosemeldungen bei gestodenhaltigen Präparaten habe das Bundesgesundheitsamt im Februar 1989 zu einer Arzneimittel-schnellinformation veranlaßt, muß bezweifelt werden. Bis zum Erscheinen der ASI lagen aus Deutschland elf Meldungen von Thromboseverdachtsfällen insgesamt unter dem erst 1987 eingeführten Kontrazeptivum vor. Ein Vergleich mit dem bereits 1981 eingeführten desogestrelhaltigen Präparat ist nur dann zulässig, wenn hinsichtlich der Meldefrequenzen gleiche Abschnitte im Leben eines Präparats miteinander verglichen werden. Hier kommt auch der gravierende Umstand hinzu, daß den Herstellern pharmazeutischer Produkte erst ab 1. Februar 1987 gesetzlich auferlegt wurde, ihnen bekannt gewordene Einzelfälle von Nebenwirkungen der Behörde weiterzumelden, für 1987 auf den Markt gebrachte Präparate also ganz andere Bedingungen vorlagen als für die früher eingeführten.

Sämtliche Literaturdaten der letzten drei Jahrzehnte zeigen, daß das Meldefallspektrum unter gestodenhaltigen Ovulationshemmern sich nicht von dem früher schon bei anderen Kontrazeptiva mit niedriger und hoher Östrogenosis beobachteten unterscheidet. Schon deshalb ist die klinische Relevanz der von Kuhl erhobenen pharmakokinetischen Befunde strittig; überdies konnten auch

die von ihm beschriebenen Unterschiede in den EE-Serumkonzentrationen bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit 30 µg EE in Kombination mit Gestoden beziehungsweise Desogestrel in insgesamt sechs Studien nicht bestätigt werden. Zu diesem Ergebnis kam ein Ende Oktober 1991 in Mottram Hall bei Manchester veranstaltetes Consensus Meeting, daß von der Society of the Advancement of Contraception (SAC) und International Committee for Research in Reproduction (ICR) gemeinsam veranstaltet wurde. Es bestand bei diesem Treffen, an dem Prof. Kuhl persönlich teilnahm, Einigkeit darüber, daß gegenwärtig keine eindeutigen Belege für einen unterschiedlichen Effekt der beiden Gestagene Gestoden und Desogestrel auf das pharmakokinetische Verhalten von Ethinylestradiol im Blut vorliegen.

Herr Dr. K. Günther räumt in seiner Stellungnahme immerhin eine mögliche Fehlinterpretation von Meldehäufigkeiten bei verschiedenen Präparaten durch das BGA ein. Bedenkliche Fehlinterpretationen nimmt er selbst jedoch hinsichtlich der analysierten Meldefallklientel unter Einnahme von Femovan oder Minulet vor. Der Anteil der eindeutig ätiologisch und pathogenetisch zuordbaren zerebrovaskulären Störungen liegt mit 22 von 61 Fällen bei 36,1 Prozent. 17 Fälle (27,8 Prozent) waren pathomorphologisch definierbar, jedoch ätiopathogenetisch nicht zuzuordnen. 16 Fälle (26,6 Prozent) waren aufgrund lückenhafter Angaben weder nosologisch noch pathophysiologisch beurteilbar. Für Frauen mit Migränekopfschmerzen und Hörstürzen ist die besondere Problematik dieser Krankheitsbilder zu berücksichtigen.

PD Dr. med.
Hermann-Josef König
Klinik und Poliklinik für
Neurochirurgie der Universität
Albert-Schweitzer-Straße 33
W-4400 Münster

Was führt zum Crohn-Rezidiv

Aphthöse Schleimhautläsionen treten bereits innerhalb weniger Monate nach kurativer Resektion des terminalen Ileums bei Patienten mit einem Morbus Crohn im Bereich der Anastomose auf. Diese Läsionen gehen jedoch nicht auf mikroskopisch nachweisbaren Befall zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs zurück. Offensichtlich spielt der Strom der Faeces bei der Pathogenese des Rezidivs eine entscheidende Rolle. Die Autoren legten bei fünf Patienten mit Morbus Crohn, bei denen das terminale Ileum reseziert werden mußte, nach kurativer Resektion und ileocolischer Anastomose 25 bis 35 Zentimeter proximal derselben ein Ileostoma an. Sechs Monate später wurden Gewebeproben im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung aus dem Ileocolon entnommen und eine normale Passage wieder hergestellt. Nach weiteren sechs Monaten wurde erneut biopsiert. Diese Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe von 75 Patienten mit Morbus Crohn verglichen, bei denen einzeln eine ileocolische Anastomose angelegt worden war. Während bei 53 der 75 Patienten sechs Monate nach dem operativen Eingriff endoskopisch ein Rezidiv im neoterminalen Ileum nachgewiesen werden konnte, war bei keinem der fünf Patienten mit Ileostoma das neoterminalen Ileum erkrankt. Erst nach Wiederherstellung der Passage, also nach einem Jahr, ließ sich bei allen fünf Patienten ein Rezidiv der Erkrankung sowohl makroskopisch wie mikroskopisch nachweisen.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß für das Rezidiv der Crohnschen Erkrankung nach kurativer Resektion der Strom der Faeces von entscheidender Bedeutung ist. W

Rutgeerts, P., K. Goboos, M. Peters, M. Hiele, F. Penninckx, R. Aerts, R. Kerremans, G. Vantrappen:

Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* II: 771-774 (1991).

Departments of Medicine, Surgery, and Pathology, University Hospital Leuven, Belgium.