

M. Hagedorn  
T. Glaenz  
E. Hasche

# Therapie der rezidivierenden benignen Aphthosis mit Fumarsäureestern

*Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers with Fumaric Acid*

## Zusammenfassung

Die rezidivierende benigne Aphthose (RBA) wird epidemiologisch, klinisch und pathogenetisch charakterisiert und drei Subtypen werden differenziert. Die systemische Therapie von 12 RBA-Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 17 Monaten mit Fumarsäureestern wird beschrieben und der Nutzen der Behandlung für diese Patienten ausgeführt. Ein Fallbeispiel zeigt die effektive und nebenwirkungsarme Langzeit-Rezidivprophylaxe, die mit Fumarsäureestern bei einer 34-jährigen Patientin mit chronisch rezidivierender Aphthose vom Major-(Sutton) Typ über bisher 16 Monate erzielt werden konnte. Zu den bekannten immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapieformen der RBA stellen Fumarsäureester in niedriger Dosierung eine viel versprechende, wirksame und gut verträgliche Ergänzung oder Alternative dar.

## Abstract

Recurrent aphthous ulcers (RAU) of the oral mucosa show characteristic epidemiologic, clinic and pathogenetic features. Three subtypes can be distinguished. We describe the systemic long-term treatment of 12 RAU patients with fumaric acid and the benefit for them.

Further we present the case of a female RAU patient who, after a different initial treatment, could be protected from recurrency of aphtha by a prophylactic low dose treatment with fumaric acid over 16 months. In addition to established immunomodulating or immunosuppressive therapy of RAU fumaric acid seems to be an effective and well tolerable alternative.

## Epidemiologie, Klinik und Klassifikation

Die rezidivierende benigne Aphthosis (RBA) bildet zusammen mit der malignen Aphthose (Morbus Behçet) die Gruppe der nicht-infektiösen Aphthen.

Die RBA stellt mit einer Prävalenz von 10–20% die häufigste ulcerierende Mundschleimhauterkrankung dar [35]. Das weibliche Geschlecht und Angehörige höherer sozioökonomischer Schichten sind häufiger betroffen [28], Raucher seltener oder mit milderem Verlauf [3,6].

Die Erstmanifestation liegt zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr; im Durchschnitt treten 2–4 Schübe pro Jahr auf, die ab der Lebensmitte nachlassen. Der Verlauf ist, manchmal über Jahrzehnte, chronisch-rezidivierend, selbstlimitiert und ohne Risiko maligner Entartung [28,30,38].

Subjektiv bestehen anfänglich lokalisierte juckreizartige Sensationen. Beim Auftreten der Aphthen entstehen Schmerzen, so dass das Sprechen und die Nahrungsaufnahme beeinträchtigt werden.

Morphologisch findet sich im initialen, präluzerösen Stadium eine umschriebene Rötung mit zentral abgeblasstem Areal, aus

### Institutsangaben

Hautklinik-Klinikum Darmstadt

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Manfred Hagedorn · Direktor der Hautklinik Klinikum Darmstadt ·  
Heidelberger Landstraße 379 · 64297 Darmstadt

### Bibliografie

Act Dermatol 2005; 31: 383–387 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-861430 · ISSN 0340-2541

Tab. 1 Subtypen der RBA

RBA-Typ	Häufigkeit	Grösse	Anzahl	Klinik	Abheilung	Bestanddauer
Minor (Mikulicz)	75–85% der Fälle	Aphthen < 1 cm Ø	< 10 Aphthen	flaches Ulcus	keine Narben	7–14 Tage
Major (Sutton) [43]	10–15% der Fälle	Aphthen > 1 cm Ø	< 10 Aphthen	tiefes Ulcus	Narben	bis 6 Wochen
Herpetiformis (Cooke) [7]	5–10% der Fälle	Aphthen < 1 cm Ø	> 10 Aphthen	flache Ulcera	keine Narben	ca. 14 Tage

dem sich eine oberflächliche Nekrose und im ulzerösen Stadium ein schmierig belegtes Ulcus mit erythematösem Halo, begleitet von Sialorrhö und Foetor ex ore entwickelt.

Die Aphthen entstehen im Bereich der nicht an das Periost fixierten Mundschleimhaut und sind an den Lippen, den Wangen, der Zunge, den Mundumschlagsfalten, dem Mundboden oder dem weichen Gaumen lokalisiert [19, 47]. Drei Subtypen der RBA werden nach Klinik und Verlauf unterschieden [7] (Tab. 1).

### Ätiologie und Pathogenese

Die RBA tritt familiär gehäuft auf; das Erkrankungsrisiko liegt bei 90%, wenn beide Elternteile an RBA litten, bei 10%, wenn die Eltern nicht betroffen sind [30, 37]. Assoziation mit den HLA-Subtypen B5, B12 und B27 wurde beschrieben [1, 12, 13, 22, 25, 40].

Als Triggerfaktoren gelten lokale Traumata [14], Infektionen, immunologische Dysregulation [16, 24, 29] und Stress [8, 14, 39].

Patienten mit RBA weisen eine Vielzahl von laborchemischen Befunden auf:

- Erhöhtes TNF $\alpha$  [44]
- Verminderte T4/T8-Ratio [24, 32, 33]
- Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 [42]
- Vermehrte Chemotaxis [9]
- Zirkulierende Immunkomplexe [25]

Diese führten zu folgenden pathogenetischen Konzepten:

- Zytotoxische Autoimmunreaktion gegen Mundschleimhaut-epithel und Speicheldrüsen [10, 16, 18, 29]
- Intoleranzreaktion gegen Bakterien [10, 14]
- Immunkomplexvaskulitis [25]
- Abortivform des Morbus Behçet [5, 25]

### Therapie der RBA mit Fumarsäureestern

In der Hautklinik Darmstadt werden 12 Patienten mit Fumarsäureestern systemisch behandelt, 8 von ihnen sind männlichen, 4 weiblichen Geschlechts. Das Alter der Patienten liegt zwischen 25 und 66 Jahren, im Durchschnitt bei 45 Jahren. Der am weitesten zurückliegende Krankheitsbeginn ist 1964, die meisten Patienten leiden seit 5–10 Jahren an RBA. Die Behandlungsdauer liegt zwischen 1 Monat und 3,5 Jahren, durchschnittlich bei 17 Monaten.

Bei einer Patientin führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. 3 Patienten erfuhren eine komplette Remission der RBA über einen Behandlungszeitraum von 1 Jahr bzw. von 2 oder 3,5 Jahren. Hierunter befindet sich auch der Patient mit dem angegebenen Krankheitsbeginn im Jahre 1964.

Bei den übrigen 8 Patienten konnten Teilerfolge erzielt werden, die den Krankheitsverlauf für sie wesentlich erträglicher gestalten. Alle 8 Patienten geben eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls an. Bei 4 von ihnen heilen die Aphthen darüber hinaus schneller ab, bei 3 konnte die Anzahl der auftretenden Aphthen reduziert werden.

Die Dosierung entspricht der einschleichenden wöchentlichen Dosissteigerung, die auch zur oralen Therapie der Psoriasis Anwendung findet. Zunächst werden in der ersten Behandlungswoche täglich eine, in der zweiten täglich zwei und in der dritten täglich drei Tabletten Fumaderm initial<sup>®</sup> eingenommen, bevor in der vierten Behandlungswoche auf Fumaderm<sup>®</sup> mit einer Tagesdosis von einer Tablette umgestellt wird. Die Erhaltungsdosis liegt dann bei 1–2 Tabletten Fumaderm<sup>®</sup> täglich je nach Verträglichkeit und Verlauf, somit also unter der zur Psoriasis-therapie empfohlenen Maximaldosierung.

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Flush und gastrointestinale Beschwerden, die zumeist durch Konsum von Milchprodukten vor der Medikamenteneinnahme aufgefangen werden konnten. Letztere führten in einem Fall zum Therapieabbruch. Veränderungen des Blutbildes wie Leukozytopenie konnten durch Dosisreduktion normalisiert werden und führten nicht zum Therapieabbruch.

### Kasuistik

Eine 34-jährige Patientin litt seit 2–3 Jahren an einer RBA vom Maior- oder Sutton-Typ, wobei große, sehr schmerzhaft Ulzera in immer kürzeren Intervallen rezidierten. Sie stellte sich im Oktober 2003 mit aktuell vier über 1 cm großen Ulzerationen an der Zunge (Abb. 1), der Wangenschleimhaut und am weichen Gaumen sowie locoregionärer Lymphadenitis vor, welche in der Folge eines viralen Atemwegsinfekts aufgetreten waren. Sprechen und Nahrungsaufnahme waren stark eingeschränkt, die Patientin hatte bereits an Gewicht verloren und gab ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl an. Die üblichen Lokaltherapeutika hatten zu keiner Linderung geführt. Nachdem auch eine intraläsionale Injektion von Triamcinolonacetonid-Kristallsuspension und Gabe von 2 mg Colchicin tgl. keine Besserung erzielt hatten, erfolgte die stationäre Aufnahme. Ambulant war zuvor bereits eine Eisenmangelanämie diagnostiziert und durch Eisensubsti-



Abb. 1 a–c Befunde vor der Therapie



Abb. 2 a, b Befunde 12 Tage nach Therapiebeginn mit Fumarsäureester



Abb. 3 a, b Befunde 1 Jahr nach Therapiebeginn mit Fumarsäureester



tution therapiert worden [26]. Die serologische Diagnostik erbrachte unauffällige bzw. negative Befunde hinsichtlich HIV- und Coxsackievirus-Antikörpern, Blutbild, Elektrophorese, Vitamin B12- und Folsäurespiegel. Weitere unauffällige Befunde ergaben sich im HNO-ärztlichen und im ophthalmologischen Konsil. Im Genitalbereich waren auch anamnestisch keine Ulzera aufgetreten. Die locoregionäre Lymphadenopathie zeigte sonographisch eine reaktive Morphe.

Die Colchicinthherapie wurde mit 2 mg Tagesdosis zunächst fortgeführt, zusätzlich 3 × 500 mg Paracetamol tgl. verabreicht. Hinzu kam neben einer parenteralen Flüssigkeitssubstitution die intravenöse Gabe von 5%iger humaner Immunglobulin G-Lösung einmal tgl. über 5 Tage. Lokal kamen Triamcinolonacetonid-Haftsalbe und Chiniofon-Mundspülungen zur Anwendung. Dies führte zu einer raschen Linderung der Beschwerden und erkennbaren Abheilung der Aphthen (mit narbigen Residuen), so dass die Patientin in die ambulante Nachbehandlung entlassen werden konnte.

Hierbei wurde die tägliche Colchicin-Dosis reduziert und einschleichend eine Fumarsäureestertherapie nach oben beschriebem Schema initiiert bis zu einer Erhaltungsdosis von 120 mg täglich, während Colchicin ganz abgesetzt wurde (Abb. 2). Unter der alleinigen Behandlung mit Fumarsäure zeigten sich über 3 Monate keine Aphthen mehr. Dann stellte sich die Patientin mit einem winzigen Erythem an der Oberlippenschleimhaut wieder vor, welches jedoch ohne Übergang in ein Ulcus nach mehrtägiger zusätzlicher Lokalthherapie mit Pimecrolimus-Creme wieder verschwand. Trotz mehrerer lokaler Traumata bei der Zahnpflege und auch in der Folge eines gastrointestinales Infekts traten keine Aphthen mehr auf. Nach 4 Monaten wurde die tägliche Fumarsäuredosis wegen milder Leukozytopenie auf 90 mg reduziert. Es kam zur Normalisierung des weißen Blutbildes ohne Rezidiv von Aphthen. Erstmals nach 6 Monaten zeigte sich eine winzige, rasch abheilende und die Patientin kaum beeinträchtigende Aphthe an der Zungenspitze. Nach 8 Monaten kam es zu einem umschriebenen Erythem an der Wangenschleimhaut während eines Atemwegsinfekts, das rasch und ohne Ulzeration wieder abklang. Eine Leukozytopenie machte eine erneute Dosisreduktion auf 60 mg Fumarsäure tgl. erforderlich, wonach wiederum die Leukozytenzahl in den Normbereich anstieg. Weiterhin kam es jedoch auch unter dieser Dosis nach nunmehr 14-monatiger Behandlung zu keinem relevanten Aphthenrezidiv (Abb. 3).

Als einzige Nebenwirkung außer der genannten hämatologischen trat eine milde Flush-Symptomatik auf, die jedoch nicht zum Therapieabbruch führte.

### Diskussion

Therapieziele bei der Behandlung der RBA sind Linderung von Schmerzen, raschere Abheilung der Aphthen und ein möglichst langes rezidivfreies Intervall [36].



Hierfür stehen zahlreiche lokalanästhetisch oder antiseptisch wirkende Topika sowie Glukokortikosteroidzubereitungen zur lokalen Anwendung zur Verfügung. Systemische Therapieversuche umfassten bisher ebenfalls Glukokortikoide, daneben Thalidomid [27], Colchicin [11,31], Azathioprin [4], Dapson, Interferon  $\alpha$  [20], Levamisol [41] oder Pentoxifyllin [15], insgesamt stets unter dem Aspekt der Immunsuppression, der Immunmodulation oder der Hemmung von Chemotaxis.

Die Wirksamkeit von Fumarsäureestern beruht gleichfalls auf einem immunmodulatorischen Effekt. Mit zunehmendem Verständnis der immunologischen Vorgänge bei der Pathogenese der Psoriasis unter Betonung der Th1-Dominanz konnte in den letzten Jahren auch der Wirkmechanismus von Fumarsäureestern bei der Behandlung dieser entzündlichen Dermatose geklärt werden. Hierbei haben sich folgende Erkenntnisse bezüglich der Fumarsäureester ergeben:

- Antiproliferativer Effekt auf Keratinozyten [34,45]
- Modulation der (proinflammatorischen) Th1-Immunreaktion in Richtung der (gegenregulierenden) Th2-Reaktion [21,23]
- Dementsprechend Dominanz der Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und IL-1RA mit insgesamt antiinflammatorischem Profil [2,21,23]
- Hemmung der Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 in Endothelien, somit Hemmung der Migration von Entzündungszellen in das Gewebe [46]
- Initiale CD4 und CD8-Zellsuppression, nach ca. 3 Monaten Therapie jedoch alleinige CD8-Reduktion, hierdurch Anstieg der CD4/CD8-Ratio [17]
- Initiale TNF  $\alpha$ -Erhöhung, nach Tagen jedoch durch „Desensibilisierung“ Abfall von TNF  $\alpha$  unter das Ausgangslevel [2]

Nach den oben ausgeführten immunologischen Charakteristika und Befunden bei RBA-Patienten lässt sich die Wirksamkeit von Fumarsäureestern auch für sie aus den bekannten Befunden bei Psoriatikern ableiten, wenn auch noch bei weitem nicht alle immunmodulatorischen Effekte vollständig geklärt sind.

Die berichteten Erfahrungen mit der Anwendung von Fumaraten bei 12 RBA-Patienten, die alle hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs von dieser Therapie profitiert haben, wobei der vorgestellte Einzelfall insbesondere den rezidivprophylaktischen Effekt nach Akutbehandlung veranschaulicht, ermutigen zu weiteren Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven. Unter Abwägung von Nutzen und Risiko, der starken Beeinträchtigung der Patienten vor allem durch die Maior-Form der RBA einerseits sowie der gut kontrollierbaren und milden Nebenwirkungen der Fumarsäureester im Vergleich mit sonstigen systemischen Behandlungsformen andererseits dürfte sich hier eine weitere viel versprechende Therapieoption eröffnen.

## Literatur

- 1 Albanidou-Farmaki E et al. HLA-A,B,C and DR antigens in recurrent oral ulcers. *Ann Dent* 1988; 47: 5–8
- 2 Asadullah K et al. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation. *ArchDermatolRes* 1997; 289: 623–630
- 3 Axell T et al. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239–242
- 4 Brown RS et al. Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69 (1): 42–44
- 5 Burton-Kee JE et al. Different cross-reaction circulating immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *J Lab Clin Med* 1981; 97 (4): 559–567
- 6 Chellemi SJ et al. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29: 832–836
- 7 Cooke BED. Recurrent oral ulcers. *BrJ Dermatol* 1969; 81: 159–161
- 8 Crivelli MR et al. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in school children. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 58
- 9 Dagalís P et al. Spontaneous migration and chemotactic activity of neutrophil polymorphonuclear leucocytes in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 298–301
- 10 Donatsky O. Comparison of cellular and humoral immunity against streptococcal and adult human oral mucosa antigens in relation to exacerbation of recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84 (4): 270–282
- 11 Fontes V et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (12): 1365–1369
- 12 From the NIH. Aphthous stomatitis is linked to mechanical injuries, iron and vitamin deficiencies and certain HLA types. *JAMA* 1982; 247: 774–775
- 13 Gallina G et al. HLA-A, B, C, DR, MT and MB antigen in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 364–370
- 14 Graykowski EA et al. Recurrent aphthous stomatitis. *JAMA* 1966; 196: 129
- 15 Graykowsky EA et al. Summary of workshop on recurrent aphthous stomatitis and Behçet syndrome. *JAmDentAssoc* 1978; 97: 599–602
- 16 Greenspan JS et al. Antibody dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *ClinExpImmunol* 1981; 44: 603–610
- 17 Höxtermann S et al. Fumaric acid esters suppress peripheral CD4- and CD8-positive lymphocytes in psoriasis. *Dermatology* 1998; 196: 223–230
- 18 Honma T. Electron microscopic study on the pathogenesis of recurrent aphthous ulceration as compared to Behçet's syndrome. *Oral Surg* 1976; 41 (3): 366–377
- 19 Hornstein OP. Orale Schleimhautaffektionen. In: GW Korting (ed). *Dermatologie in Praxis und Klinik*. Vol.3. Stuttgart: 1979
- 20 Hutchinson VA et al. Chronic recurrent aphthous stomatitis. *Mol Biother* 1990; 2: 160–164
- 21 de Jong R et al. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *European Journal of Immunology* 1996; 26: 2067–2074
- 22 Lehner T et al. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunol* 1982; 47: 581–587
- 23 Ockenfels HM et al. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139: 390–395
- 24 Pedersen A et al. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 176–180
- 25 Porter SR et al. Aphthous stomatitis. *Clin Exper Dermatol* 1991; 16: 235–243
- 26 Porter SR et al. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent* 1992; 51: 14–16
- 27 Revuz J et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923–926
- 28 Rodu B et al. Oral mucosal ulcers. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 83–86
- 29 Rogers RS et al. Lymphotoxicity in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1974; 109: 361–363
- 30 Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278–283
- 31 Ruah CB et al. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 671–675
- 32 Savage NW et al. T-lymphocytes subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175–181
- 33 Savage NW et al. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1988; 17: 293–296
- 34 Sebök B et al. Antiproliferative and cytotoxic profiles of antipsoriatic fumaric acid derivatives in Keratinocyte cultures. *Eur J Pharmacol* 1994; 270: 79–87

- <sup>35</sup> Shafer WG et al. A textbook of oral pathology, ed 3. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 331 – 344
- <sup>36</sup> Shasky RG et al. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. AJOT 2000; 21 (6): 389 – 393
- <sup>37</sup> Ship JA. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. J Dent Res 1965; 44: 837 – 844
- <sup>38</sup> Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis: an update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996; 81: 141 – 147
- <sup>39</sup> Sircus W et al. Recurrent aphthous ulceration of the mouth. Q J Med 1957; 26: 235 – 249
- <sup>40</sup> Sun A et al. Strong association of HLA-DRw9 in chinese patients with recurrent oral ulcers. JAMA 1991; 24: 195 – 198
- <sup>41</sup> Sun A et al. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1994; 23 (4): 172 – 177
- <sup>42</sup> Sun A et al. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 2004; 33 (3): 133 – 139
- <sup>43</sup> Sutton RL. Periadenitis mucosa necrotica recurrens. J Cutan Dis 1911; 29: 65 – 71
- <sup>44</sup> Taylor LJ et al. Increased production of tumor necrosis factor by peripheral blood leucocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1992; 21: 21 – 25
- <sup>45</sup> Thio HB et al. Long term systemic therapy with dimethylfumarate and monoethylfumarate in psoriasis. Journal of the EADV 1995; 4: 35 – 40
- <sup>46</sup> Vandermeeren M et al. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced VCAM-1, ICAM-1 and E-Selectin expression on human endothelial cells. Biochem Biophys Res Com 1997; 234: 19 – 23
- <sup>47</sup> Weathers DR et al. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae. JADA 1970; 81: 81 – 88

## Buchbesprechung

### Klinische Pharmakologie.

#### Für das Querschnittsfach nach neuer AO

M. Wehling (Hrsg.)

Stuttgart: Thieme, 2005. 695 S., 237 meist farb. Abb., Geb. 59,95€. ISBN 3-13-126821-2

Die klinische Pharmakologie ist ein junges Spezialfach der Medizin, aus den klinischen Fächern erwachsen und bei Pharmakologie und Toxikologie angelehnt. Erste Bemühungen laufen schon seit einigen Jahrzehnten, sie wurden durch eine Enquete-Kommission stimuliert, von Stiftungen gefördert und haben doch den von der neuen Approbationsordnung als Querschnittsfach erwarteten Durchbruch bis jetzt nicht erreicht. In 9 von 37 medizinischen Fakultäten nur ist das Fach durch Lehrstuhl und Institut vertreten. Die klinischen Fächer wollen also ihre eigene klinische Pharmakologie nicht aufgeben, sind aber gerne zur Zusammenarbeit bereit. So der gegenwärtige Stand.

Das Gebiet ist groß und umfassend. Es stehen allein in Deutschland über 2000 Wirkstoffe, zumeist in mehreren Darreichungsformen und Dosierungen dem therapeutisch tätigen Arzt zu Verfügung. Die Evidenz basierte Medizin (EBM) sucht in dieses Übermaß die nötige Übersichtlichkeit, Ordnung und Rationalität hineinzubringen. Und sie hat schon einiges erreicht. Der klinisch tätige Arzt aber zeichnet sich besonders aus durch eigene, persönliche Erfahrung, welche er an seinen vielen und verschiedenen Patienten im Laufe der Zeit erwerben konnte. Dies ist allerdings begrenzt auf eine eigene Auswahl von Präparaten in begrenzter Zahl. Der Medizin der Metaanalysen steht also die bewährte Therapieerfahrung des einzelnen Arztes gegenüber; oder besser zur Seite.

Dies alles verbindet die klinische Pharmakologie und dies alles ist im vorliegenden Werk von Martin Wehling verdichtet. Auf

fast 700 Seiten wird der Stoff von 46 Fachleuten in 15 Kapiteln gegliedert dargebracht. Nach einem grundsätzlichen Kapitel über die klinische Pharmakologie wird der umfangreiche Stoff entlang der Organsysteme erschlossen. Den Besonderheiten in der Schwangerschaft, bei Kindern und mit geriatrischen Patienten wird Rechnung getragen. Die Gliederung der Kapitel ist straff, einheitlich und erlaubt die rasche Zurechtfindung. Jede Krankheit wird mit einem Grundlagenabschnitt der pathophysiologischen und epidemiologischen Aspekte begonnen, dem ein kurzer Abschnitt über Symptomatik und Diagnostik folgt. Der Therapieabschnitt beginnt mit einer Definition des Therapieziels, stellt schwerpunktmäßig die Pharmakotherapie vor, schließt nichtmedikamentöse und komplexe therapeutische Verfahren ein und kulminiert mit therapeutischen Empfehlungen. Diese Ausführungen sind durchsetzt von „Evidenzsymbolen“, welche die Aussagekraft zu Wirkung und Nebenwirkung klassifizieren. Eine evidente Hilfe!

Und wie ist es mit unserem Organ Haut und der Dermatotherapie bestellt? Absolut hochkarätig sind die Hautkrankheiten von kompetenten Kollegen aus Mannheim, Berlin und Lemgo dargestellt. Wir sind nicht nur dabei, sondern exzellent repräsentiert! Atopien, Psoriasis, alle Hauttumoren, Akne und die Prurigo sind die relevanten Abschnitte. Dermatologische Belange finden sich auch im Kapitel über Infektionen und bei den entzündlich-rheumatischen Krankheiten.

Das Werk wird als Standort weite Verbreitung und Anwendung finden. Allerdings übersteigen Format und Gewicht die Verwendung in der Rocktasche. Es lohnt aber die leichte Verfügbarkeit in jedem Arztzimmer, zum Nutzen der Ärzte und deren Patienten. Dem Herausgeber und den Autoren gebührt hohe Anerkennung für das gelungene Werk.

E. G. Jung, Heidelberg