



## In dieser Ausgabe...

... Beiträge zur medikamentösen Therapie des Zytostatika-bedingten Erbrechens und anaphylaktoider Reaktionen...

... Informationen zum neuen Calciumkanalblocker Mibefradil...

... und im Preisvergleich: Metoclopramid.

## Impressum

### Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);  
Prof. Dr. med. K.-O. Haustein;  
Prof. Dr. med. H. Ippen;  
Prof. Dr. med. U. Schwabe;  
J. D. Taden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;  
E. Besche; R. Bartscherer

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Geschäftsführer: Dr. med. K.-H. Munter

Postfach 41 01 25, 50861 Köln,

Telefon: 02 21 / 40 04 - 525,

Telefax: 02 21 / 40 04 - 539

ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Aachener Str. 6, 40223 Düsseldorf,

Telefon: 02 11 / 9053586, Telefax: 02 11 / 9053636

Layout: Jentzsch u. Jentzsch, Düsseldorf

Druck: W.A. Meinke, Düsseldorf

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 Ausgaben AVP einschl. 4 Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 58,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

Wir möchten darauf hinweisen, daß die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen in ihrer aktuellen Fassung** werden als solche gekennzeichnet.

## Therapie aktuell

Stufentherapie bei Zytostatika-bedingtem Erbrechen	Seite 2
Anaphylaktoide Reaktionen	Seite 4
Medikamentöse Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen	Seite 8
Langwirksame Antirheumatika – wo einsetzen?	Seite 9

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – vorbeugen, erkennen, behandeln

Warn-Signale	Seite 11
Unser Spontanerfassungssystem – das unbekannte Wesen	Seite 12
Kreislaufkollaps unter Venlafaxin	Seite 12
Mitteilungen der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt	Seite 14

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Britische Empfehlungen zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit	Seite 15
Antikoagulation vor und nach elektiven chirurgischen Eingriffen...	Seite 15
Behandlung von Paracetamol-Vergiftungen	Seite 17

## Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Mibefradil – Calciumkanalblocker einer neuen Generation	Seite 17
---	----------

## Die preisgünstige Verordnung

Metoclopramid	Seite 20
---------------	----------

## ... was uns sonst noch auffiel

Kontrolle der Blutdrucktherapie durch konventionelle oder maschinelle Messung	Seite 22
Bedroht ein wachsender Arzneimittelmarkt die Qualität der Arzneimittelverschreibung?	Seite 22
Keine klinische Wirksamkeit von Tocopherol und Betacaroten	Seite 23
Arzneimittelverbrauch während der Schwangerschaft	Seite 23
Chlamydia pneumoniae und koronare Herzkrankheit	Seite 24
Randomisierte Behandlung von koronarkranken Patienten mit Roxithromycin	Seite 24

## Stufentherapie bei Zytostatika-bedingtem Erbrechen

Bei einer Therapie mit Zytostatika sind für den Patienten Übelkeit und Erbrechen oft die schlimmsten Nebenwirkungen. Deshalb ist eine effektive antiemetische Therapie der entscheidende Beitrag zur Lebensqualität. Die Kenntnis patientenindividueller Faktoren und des emetogenen Potentials der eingesetzten Zytostatika stellen die Basis der Planung einer antiemetischen Stufentherapie dar.

**Differentialdiagnostisch** muß auch an andere häufige Ursachen von Erbrechen bei Krebskranken gedacht werden: Hirn- und Lebermetastasierung, gastrointestinale Obstruktion, Soorbefall des oberen Gastrointestinaltraktes, Sepsis, Hyperkalzämie, metabolische Störungen sowie das Tumorlysesyndrom. Die emetogene Wirkung der verschiedenen Zytostatika ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Individuell sind als erhöhtes Emesis-Risiko zu bewerten: *Alter unter 50 Jahren, weibliches Geschlecht, fehlender(!) Alkoholabusus mit mehr als 100 g täglich, Vorerfahrung mit Übelkeit und Erbrechen und reduzierter Allgemeinzustand.* Finden sich mindestens drei dieser Kriterien, ergibt sich ein individuell ungünstiges Emesis-Risiko.

### Akutes Erbrechen – Klinik und Pathophysiologie

Der Beginn setzt meist 1 bis 6 Stunden nach Zytostatikaapplikation ein und hält bis zu 1 bis 2 Tagen an. Eine Schädigung der enterochromaffinen Zellen der intestinalen Mukosa durch Zytostatika- oder Strahlentherapie führt zur Serotoninfreisetzung und Erregung von Serotoninrezeptoren des Subtyps 3 (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren), die in hohen Konzentrationen peripher im Gastrointestinaltrakt, in Leber und Gefäßen, zentral in der Area postrema (Kerngebiet des Hirnstammes mit der Chemotherapie-

Triggerzone) vorkommen. Über vagale Afferenzen wird das Brechzentrum aktiviert. Dort werden auch Afferenzen des Vestibularapparates und der höheren kortikalen Strukturen verarbeitet und der Brechreflex koordiniert.

### Akutes Erbrechen – Wirkstoffe und Therapie

Aus der Pathophysiologie leiten sich die relevanten Wirkstoffgruppen entsprechend ihrer Rezeptorblockierenden Eigenschaften ab, jedoch mit unterschiedlicher Bindungsaffinität, häufig an mehrere Rezeptortypen.

- **Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten:** Dimenhydrinat (Vomex A® u.a.), Meclozin (Bonamine® u.a.).
- **Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten:** **Phenothiazine** wie Levomepromazin (Neurocil® u.a.) und Triflupromazin (Psyquil® u.a.), **Butyrophenone** wie Haloperidol (Haldol® u.a.), Droperidol (Dehydrobenzperidol® u.a.) und Domperidon (Motilium®) und **substituierte Benzamide** wie Metoclopramid (Gastrosil® u.a.) und Alizaprid (Vergentan® u.a.).

- **5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten:** Odansetron (Zofran®), Granisetron (Kevatril®) und Tropisetron (Navoban®).
- **Co-Antiemetika: Benzodiazepine** wie Lorazepam (Tavor® u.a.), Dikaliumclorazepat (Tranxilium®), Diazepam (Valium® u.a.).
- **Glucocorticoide** wie Dexamethason (Fortecortin® u.a.) und Methylprednisolon (Urbason® u.a.).

Auch nach Einführung der selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten stellt eine Monotherapie mit Metoclopramid oder Alizaprid die antiemetische Standardbehandlung für **schwach bis mittelgradig emetogene Zytostatika** oder die Strahlentherapie dar. Hiermit kann das Erbrechen komplett verhindert oder zufriedenstellend beherrscht werden. In höheren Dosen wird der Einsatz von Metoclopramid ausgeprägter als bei Alizaprid durch Nebenwirkungen (extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Diarrhoe, Unruhe, Kopfschmerzen) begrenzt. Durch die Kombination von Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten (z. B. Metoclopramid oder Alizaprid) mit Benzodiazepinen und vor allem mit Dexamethason läßt sich die Dosis reduzieren und die Toxizität vermindern.

Tabelle 1: Kombinationsmöglichkeiten von Antiemetika

Primäres Antiemetikum	Wirkungssteigerung mit
Metoclopramid/Alizaprid	Dexamethason, Scopolamin (?)
Phenothiazin/Butyrophenon	Dexamethason
5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	Dexamethason, Phenothiazine, Butyrophenone, Benzodiazepine
Dexamethason	Benzodiazepine

Die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten zeigten in mehreren randomisierten Studien eine höhere Wirksamkeit als hohe Dosen von Metoclopramid. Durch Zugabe von Dexamethason zu einer hochdosierten Metoclopramid- oder Alizaprid-Therapie kann bei **hoch emetogenen Zytostatikatherapien** eine ähnlich hohe Wirksamkeit von 70 bis 80 % wie mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten erreicht werden. Eine weitere Steigerung der antiemetischen Wirkung auf 80 bis 90 % Effektivität bei **sehr hoch emetogenen Therapien** ist mit einer Kombination von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason und Benzodiazepinen oder Phenothiazinen erzielbar.

### 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Der antiemetische Effekt einer hochdosierten Metoclopramid-Therapie beruht auf einer Teilblockade der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Mit diesem Wissen wurden die selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron, Granisetron und Tropisetron entwickelt. Sie sind vergleichbar stark antiemetisch wirksam (es fehlen allerdings direkte Vergleichsstudien) und haben ein ähnliches Nebenwirkungsprofil (Kopfschmerzen 9 bis 15 %, Obstipation ca. 4 %). Unterschiede ergeben sich im Dosierungsintervall (s. Tabelle 2). Der wesentliche Fortschritt dieser Substanzgruppe: hocheffektiv, nebenwirkungsarm, dadurch orale ambulante Therapie möglich.

### Sonderformen des Erbrechens

**Verzögertes Erbrechen:** In ca. 60 % kommt es 36 bis 72 Stunden z.B. nach Cisplatingabe (geringer ausgeprägt auch nach Cyclophosphamid) zu erneuter Übelkeit und Erbrechen, anhaltend bis zu 7 Tagen. Zur Prophylaxe empfiehlt sich die Kombination Metoclopramid oder Alizaprid mit Dexamethason. Die Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten ist weitgehend wirkungslos.

**Antizipatorisches Erbrechen:** Eine von Anfang an effektive antiemetische Therapie ist der beste Weg, diesen psychogen konditionierten Zustand zu verhin-

**Tab. 2: Emetogene Wirkung und Beispiel einer risikoadaptierten antiemetischen Stufentherapie (mod. nach BREMER)**

<p><b>Schwache emetogene Wirkung:</b>            Vinblastin, Vindesin, Methotrexat, Fluorouracil, Busulfan, Chlorambucil, Melphalan, Procarbacin, Bendamustin, Mitomycin C, Cyclophosphamid oral, Hydroxycarbamid, Fludarabin, Docetaxel, Paclitaxel            Strahlentherapie: extraabdominelle Felder  <b>Therapie:</b> bei günstigem Individualrisiko <b>keine Therapie</b>, bei ungünstigem Individualrisiko <b>Stufe 1</b></p>	
<p><b>Mittelgradige emetogene Wirkung:</b>            Carboplatin, Epirubicin, Mitoxantron, Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin            Strahlentherapie: partielles Abdomen  <b>Therapie:</b> bei günstigem Individualrisiko <b>Stufe 2</b>, bei ungünstigem Individualrisiko <b>Stufe 3</b></p>	
<p><b>Hochgradige emetogene Wirkung</b>            Cisplatin &lt; 50 mg/m<sup>2</sup>, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid i.v., Actinomycin D, Doxorubicin, Daunorubicin            Strahlentherapie: Halbkörperbestrahlung  <b>Therapie:</b> bei günstigem Individualrisiko <b>Stufe 3</b>, bei ungünstigem Individualrisiko <b>Stufe 4</b></p>	
<p><b>Sehr hochgradige emetogene Wirkung:</b>            Cisplatin &gt; 50 mg/m<sup>2</sup>, Dacarbacin, Chlomethin            Strahlentherapie: Ganzkörperbestrahlung, gesamtes Abdomen mit Strahleneinwirkung auf Dünndarm  <b>Therapie:</b> bei günstigem Individualrisiko <b>Stufe 5</b>, bei ungünstigem Individualrisiko <b>Stufe 6</b></p>	
<b>Therapiestufe 1:</b>	
Metoclopramid:	3–4 x 10–20 mg p.o. oder
Alizaprid:	3–4 x 50–100 mg p.o.
<i>Bei Versagen:</i>	Stufe 2
<b>Therapiestufe 2:</b>	
Dexamethason:	8 mg i.v. oder 3 x 4 mg p.o. und
Metoclopramid:	3–4 x 10–20 mg p.o. oder Alizaprid: 3–4 x 50–100 mg p.o.
<i>Therapiedauer:</i>	1–2 Tage
<b>Therapiestufe 3:</b>	
Dexamethason:	8 mg i.v. und
Dikaliumclorazepat:	25–50 mg i.v. und
Alizaprid:	3–4 x 2,5–7,5 mg/kgKG i.v. oder Metoclopramid: 3–4 x 0,5–1,5 mg/kgKG
<i>Weiterbehandlung:</i>	ab 3. Tag → Stufe 2, ab 4.–5. Tag → Stufe 1
<b>Therapiestufe 4:</b>	
<i>Am Vorabend:</i>	Benzodiazepin p.o.
Dexamethason:	8 mg i.v. und
Alizaprid:	5 x (alle 2 Std.) 7,5–15 mg/kgKG i.v. oder Metoclopramid: 5 x (alle 2 Std.) 2 mg/kgKG i.v. und
Lorazepam:	2–3 x 1 mg p.o.
<i>Weiterbehandlung:</i>	ab 3. Tag → Stufe 2, ab 4.–5. Tag → Stufe 1
<b>Therapiestufe 5:</b>	
<i>Am Vorabend:</i>	Benzodiazepin p.o. 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist (Dos. s. u.) und Dexamethason: 8 mg i.v. und
Lorazepam:	3 x 1 mg p.o.
<i>Weiterbehandlung:</i>	ab 3. (–7.) Tag → Stufe 2
<b>Therapiestufe 6:</b>	
<i>Am Vorabend:</i>	Benzodiazepin p.o. 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist und Dexamethason: 8–20 mg i.v. und
Dikaliumclorazepat	2 x 25 mg i.v.
<i>Weiterbehandlung:</i>	ab 3. (–7.) Tag → Stufe 2
<p><b>Dosierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondansetron: 2–3 x tgl. 0,15 mg/kg i.v. oder 8 mg i.v. oder 8 mg p.o.</li> <li>• Granisetron: 1–2 x tgl. 0,04 mg/kg i.v. oder 3 mg i.v. oder 1,0–3,0 mg p.o.</li> <li>• Tropisetron: 1 x tgl. 5 mg i.v. oder 5 mg p.o.</li> </ul> <p>Alle Dosierungsangaben beziehen sich auf die Anwendung bei Erwachsenen.</p>	

dem. Ist das Erbrechen erst eingetreten, sind psychologische und verhaltenstherapeutische Maßnahmen, ggf. anxiolytische Pharmaka, indiziert.

### Literatur:

1. BREMER, K.: Individuelle risikoadaptierte antiemetische Stufentherapie. Dtsch. Med. Wschr. 119, 598–604 (1994)
2. GRUNSBURG, S.M., P.J. Hesketh.: Control of chemotherapy-induced emesis. New Engl. J. Med. 329, 1790–1797 (1993)
3. FRITZE, D., K. M. Josten: Antiemetische Therapie. In D. Fritze (Hrsg.): Palliative Krebsbehandlung, Zuckschwerdt, München 1996, S. 275 f.

Dr. med. Hans Harjung  
Bessunger Str. 101  
64347 Griesheim

Gegengelesen von Prof. Dr. med. P. Drings, Heidelberg, und Prof. Dr. med. D. Fritze, Darmstadt

### FAZIT

Eine individuelle risikoadaptierte Stufentherapie gewährleistet unter Verwendung der „konventionellen“ Standardantiemetika (D<sub>2</sub>-Antagonisten, H<sub>1</sub>-Antihistaminika) als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason und/oder Benzodiazepinen zumeist eine effektive Antiemese. Treten intolerable Nebenwirkungen auf oder muß die Antiemese bei hoch oder sehr hoch emetogenen Chemo- oder Radiotherapieverfahren durchgeführt werden, sind die noch teuren 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten indiziert. Die Standardempfehlungen von BREMER (1) sind ein praktikables Beispiel einer solchen Stufentherapie (Tabelle 2) mit dem Ziel, therapeutische Fehlschläge und unnötige Kosten zu vermeiden.

# Anaphylaktoide Reaktionen

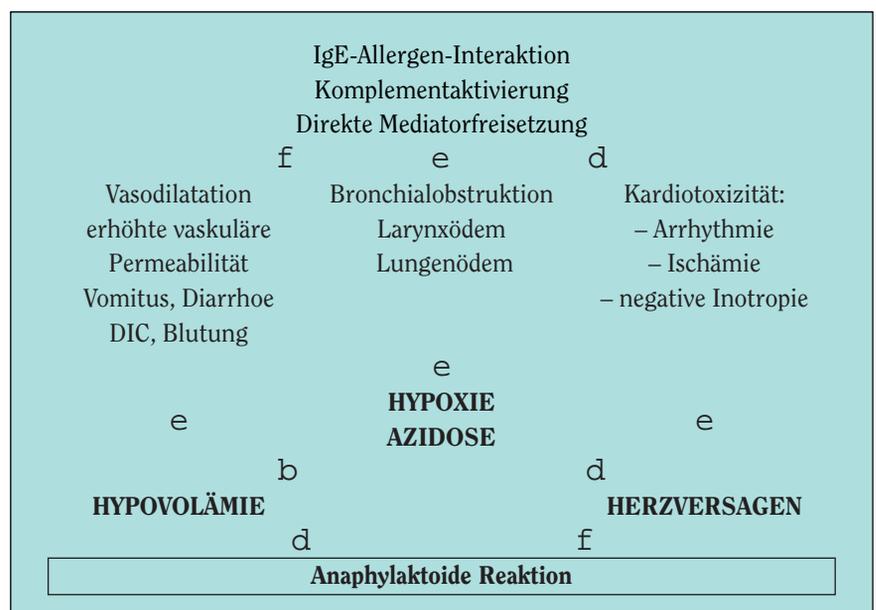
## Einleitung

Der Begriff Anaphylaxie wurde im Jahre 1902 von den Franzosen Richet und Portier geprägt, die beim Versuch der Immunisierung von Hunden mit Seeanemonenextrakt bei einer Reinjektion eine tödliche Überempfindlichkeitsreaktion beobachteten und diese als „Schutzlosigkeit“ (= Anaphylaxie) ansahen. Heute versteht man unter einer **anaphylaktischen Reaktion** die den ganzen Organismus betreffende Maximalvariante der allergischen Sofortreaktion. Im klassischen Sinne ist der Anaphylaxie-Begriff damit auf die IgE-vermittelte Sofortreaktion beschränkt. Aber auch andere Mechanismen können klinisch nahezu identische Symptome hervorrufen, ohne daß eine Sensibilisierung und die Bildung von IgE-Antikörpern vorausgegangen sind, d. h., die Symptome können auch bereits beim ersten Kontakt auftreten. Solche Mechanismen sind z. B. die „**Immunkomplexanaphylaxie**“ durch zirkulierende IgG- oder IgM-Antikörper oder die nichtimmunologische Überempfindlichkeit im Sinne der **Pseudoallergie**. Dabei werden die Mediatoren direkt oder durch Komplementaktivierung aus den Mastzellen freigesetzt. Wurden speziell diese Reaktionen früher als „anaphylaktoid“ bezeichnet und Anaphylaxie als über-

greifender Sammelbegriff verwendet, so favorisiert die 1994 abgehaltene interdisziplinäre Konsensuskonferenz (1) die Bezeichnung „anaphylaktoide Reaktionen“ zur allgemeinen Beschreibung akuter Unverträglichkeitsreaktionen mit den Symptomen einer Anaphylaxie, ohne daß damit eine Aussage über den Pathomechanismus verbunden ist. Mit Blick auf die Therapie ist eine solche Verallgemeinerung sicher möglich. Für die Pathogenese, Diagnostik, Prophylaxe und Prognose muß aber stets eine Differenzierung angestrebt werden.

Schwere und lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen sind relativ selten. Skandinavische Studien gehen von einer jährlichen Inzidenz von 1,1–3,2 pro 100.000 Einwohner aus. Verantwortlich dafür sind vorwiegend Medikamente, wie z. B. Antibiotika, perioperativ angewandte Substanzen (Volumenersatzmittel!), nichtsteroidale Antirheumatika und Allergenextrakte. Daneben spielen Röntgenkontrastmittel, Latex, Insektengifte und Nahrungsmittel eine besondere Rolle. Vergleicht man die Angaben zur Häufigkeit der Reaktionen auf Volumenersatzmittel zwischen 1977 (3) und 1994 (2), scheint eine deutliche Zunahme ablesbar zu sein. Todesfälle als Folge anaphylaktoider Reaktionen sind weitaus seltener.

Abb. 1: Pathogenese anaphylaktoider Reaktionen



## Pathogenese

Pathogenetisch wird die klassische, IgE-vermittelte Anaphylaxie von den klinisch oft nicht zu unterscheidenden, durch andere Mechanismen ausgelösten pseudoallergischen Reaktionen abgegrenzt. Bei der klassischen Anaphylaxie führt die Interaktion von an der Oberfläche von Effektorzellen (Mastzellen, basophile Granulozyten und anderen Entzündungszellen) fixierten spezifischen IgE-Antikörpern mit dem Allergen zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatorsubstanzen sowie von Zytokinen und Chemokinen. Die Bedeutung der Mediatoren kann unterschiedlich sein: sie können eine dominante, beitragende, aber auch nur begleitende Rolle spielen.

Wesentliche Teilkomponenten, die zum Schockbild beitragen, sind eine Hypovolämie, ein Herzversagen und eine Bronchialobstruktion (Abb. 1). Die Hypovolämie entsteht durch Flüssigkeitssequestration ins Gewebe infolge erhöhter Gefäßpermeabilität, durch Flüssigkeitsverlust bei Erbrechen und Durchfall, eventuell auch infolge von Blutungen bei disseminierter intravasculärer Gerinnung. Ein wesentlicher Faktor ist auch die Vasodilatation im postkapillären und venösen Bereich. Die Vasodilatation durch Histamin wird sowohl durch H<sub>1</sub>- wie auch H<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt. Das Herzversagen ist direkte Folge einer kardiotoxischen Wirkung von Mediatoren wie Histamin und Leukotriene, die positiv bathmotrop, negativ inotrop und koronarkonstriktorisch wirken. Ein primärer Kreislaufstillstand ist möglich, ohne daß zuvor pulmonale oder kutane Symptome aufgetreten sind. Wesentlich zum Herzversagen beitragen kann eine respiratorische Insuffizienz mit Hypoxie und Azidose bedingt durch eine Bronchialobstruktion, ein Larynxödem oder ein allergisches Lungenödem. Für das Entstehen von bleibenden Schäden, z.B. eines zerebrovaskulären Insultes oder eines Myokardinfarktes, sind, ebenso wie für einen tödlichen Verlauf, meist vorbestehende Herzkreislaufkrankheiten mitverantwortlich.

## Klinische Symptomatik

Bei einer anaphylaktoiden Reaktion sind meist mehrere Organsysteme beteiligt, die dann **spezifische klinische Zeichen** aufweisen:

- **Haut:**  
Rötung, Juckreiz, Urtikaria, Angioödem
- **Mund:**  
Parästhesie, Juckreiz, Schwellung, (metallischer Geschmack)
- **Augen:**  
bilaterale Rötung, Juckreiz, Tränen
- **Nase:**  
Juckreiz, Niesreiz, Rhinorrhoe, Schwellung
- **Larynx:**  
Heiserkeit, inspiratorischer Stridor
- **Lungen:**  
Husten, Tachypnoe, Luftnot, Engegefühl, „Wheezing“, Atemstillstand
- **Herz/Kreislauf:**  
Tachykardie, Rhythmusstörungen, Schwindel, Schwächegefühl, kalter Schweiß, Blutdruckabfall, Kollaps, Bewußtlosigkeit, Herzstillstand

- **Gastrointestinaltrakt:**  
Übelkeit, Dysphagie, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Diarrhoe; Stuhl- und Urininkontinenz; Uteruskontraktionen.

Im allgemeinen entwickeln sich die ersten Anzeichen einer Reaktion innerhalb von Sekunden bis Minuten nach dem Kontakt mit dem kausalen Agens. Selten beträgt die Latenzzeit mehr als eine Stunde. Die klinische Symptomatologie ist die Basis für die Diagnose einer anaphylaktoiden Reaktion.

### Differentialdiagnostische Erwägungen sind:

- **Lunge:**  
Akute Hyperventilation, Asthma
- **ZNS:**  
Vasovagale Reaktion, Panikattacke, transient ischämische Attacke, Tetanie
- **Haut:**  
Physikalische Urtikaria, Mastozytose, hereditäres Angioödem, Serumkrankheit
- **Herz/Kreislauf:**  
Rhythmusstörungen u. Schock anderer Ursache, hypertensive Krise

**Tabelle 1: Stadieneinteilung und Symptomatik anaphylaktoider Sofortreaktionen**

Stadium	Symptomatik
<b>0: lokal:</b> (am Ort des Kontaktes mit dem Auslöser)	lokal begrenzte kutane Reaktion
<b>I: leichte Allgemeinreaktion:</b>	disseminierte kutane Reaktionen (z.B. Flush, generalisierte Urtikaria, Pruritus), Schleimhautreaktionen (z.B. Nase, Konjunktiven), Allgemeinreaktionen (z.B. Unruhe, Kopfschmerz)
<b>II: ausgeprägte Allgemeinreaktion:</b>	Kreislaufdysregulation (Blutdruck-, Pulsveränderung), Luftnot (leichte Dyspnoe, beginnender Bronchospasmus), Stuhl- bzw. Urindrang
<b>III: bedrohliche Allgemeinreaktion:</b>	Schock (schwere Hypotension, Blässe), Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe, Bewußtseinstrübung, -verlust, ggf. mit Stuhl- bzw. Urinabgang
<b>IV: vitales Organversagen:</b>	Atem-, Kreislaufstillstand

Der Nachweis eines erhöhten Serum-Histamins oder einer erhöhten Serum-Tryptase bzw. die Feststellung eines erhöhten Methylhistamins im Urin kann u.U. die unter Beteiligung von Mastzellen oder basophilen Leukozyten ablaufende anaphylaktoide Reaktion wahrscheinlich machen. Besondere Alarmsymptome einer beginnenden Reaktion können periorales oder/und perianales bzw. palmoplantares Jucken und Brennen sein. Für die klinische Praxis und insbesondere im Hinblick auf die zeitgerechte Einleitung einer adäquaten Therapie ist es sinnvoll, anaphylaktoide Reaktionen in 4 Stadien zu unterteilen (Tab. 1).

## Therapie

Die erste Maßnahme bei allen Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Beendigung der Zufuhr des vermutlichen Auslösers sein. Das kann durch Anlage einer Staubinde und/oder in entsprechenden Fällen (z.B. Insektenstich) durch Umspritzung der Eintrittspforte mit Adrenalin erfolgen. Durch sofortige Überwachung der Vitalparameter sollten fortlaufend Informationen über die

Funktion von Herz, Lunge und Kreislauf (Herzrhythmus, Oxygenierung, Blutdruck, Gewebperfusion) verfügbar sein. Frühzeitig (Stadium I) muß ein großvolumiger venöser Zugang gelegt und Sauerstoff supplementiert werden. Die Lagerung des Patienten erfolgt in der Regel flach (Ausnahme: Lungenödem). Die weitere Therapie richtet sich nach der Schwere der Symptome und dem Manifestationsort. Der sequentielle Einsatz der einzelnen Medikamente sowie ihre Dosierung gehen aus den Tabellen 2, 3 und 4 hervor (nach 1). Grundpfeiler der Therapie schwerer Reaktionen sind Katecholamine und Volumensubstitution. Histaminantagonisten (H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-wirksam) haben insbesondere dann ihre Bedeutung, wenn trotz primär eingeleiteter Maßnahmen keine Stabilisierung des Kreislaufs eintritt, wobei Substanzen mit schnellem Wirkungsbeginn bevorzugt werden sollten (Kurzinfusion über 5 Minuten). Kortikosteroide entfalten keine Sofortwirkung. Hohe Dosen führen frühestens nach 10 bis 30 Minuten zu unspezifischen Effekten („Membranstabilisierung“). Spezifische Wirkungen durch

Neusynthese von Proteinen (Hemmung der Freisetzung bzw. Bildung von Mediatoren und Zytokinen) sind erst nach 1 bis 2 Stunden zu erwarten. Ihre besondere Indikation ergibt sich deshalb bei progredienten Erscheinungen an Haut und Lunge. Der Einsatz von Calcium ist obsolet!

Nach Abschluß der Akutbehandlung muß die intensive Suche nach dem Auslöser und zusätzlichen modulierenden Faktoren erfolgen. Dies hat insbesondere die Prävention weiterer Ereignisse zum Ziel. Sollte die Ursache der Reaktion nicht ermittelt werden können oder eine Allergenkarrenz nicht sicher möglich sein, muß dem Patienten ein Notfallset zur Selbstbehandlung rezeptiert werden. Dies muß enthalten: ein adrenalinhaltiges Präparat (z.B. Adrenalin Fastjekt®, Anaphylaxie-Besteck®), ein Antihistaminikum der älteren Generation mit schnellem Wirkungseintritt (z.B. Fenistil®-Tropfen, Tavegil®-Saft) und ein Glukokortikoid (z.B. Celestamine®N liquidum). Außerdem muß der Patient über eine sachgerechte Anwendung der Medikamente informiert und mit einem Notfallausweis ausgestattet werden.

**Tabelle 2: Sequentieller Einsatz von Medikamenten zur Therapie akuter anaphylaktoider Reaktionen**

Stadium	Kutane Reaktionen, subjektive Beschwerden	Pulmonale Reaktionen	Kardiovaskuläre Reaktionen	Progredienz/ unzureichender Therapieerfolg	Progredienz erwartet
<b>0</b>	–				
<b>I</b>	H <sub>1</sub> -(+H <sub>2</sub> -) Antagonisten (Kortikosteroide)	möglichst: i.v.-Zugang, Sauerstoff	möglichst: i.v.-Zugang, Sauerstoff		Kortikosteroide i.v., (H <sub>1</sub> -+H <sub>2</sub> -Antagonisten)
<b>II</b>	H <sub>1</sub> -(+H <sub>2</sub> -) Antagonisten (Kortikosteroide)	obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff; 1. Betamimetika-inhalation* 2. Kortikosteroide i.v.	obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff; 1. Ringer-Laktat 2. Kolloide	H <sub>1</sub> -+H <sub>2</sub> -Antagonisten, Adrenalin i.v., (i.m.)	Kortikosteroide i.v., (H <sub>1</sub> -+H <sub>2</sub> -Antagonisten)
<b>III</b>		obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff; 1. Betamimetika-inhalation* 2. Kortikosteroide i.v. 3. Theophyllin i.v.	obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff; 1. Kolloide 2. Ringer-Laktat Katecholamine: – Adrenalin i.v., (endotr.) – Dopamin i.v..	nach etwa 1 mg Adrenalin: 1. Noradrenalin 2. H <sub>1</sub> -+H <sub>2</sub> -Antagonisten	
<b>IV</b>			Reanimation: – allgemeine Maßnahmen – Adrenalin (+ Dopamin, Noradrenalin) – Volumen		

**Tabelle 3: Dosierung von Medikamenten zur Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen (Erwachsene)**

Behandlungsformen	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Zur Prophylaxe bei Rezidivgefahr
<b>Katecholamine</b> • Betamimetika, Inhalation*		Bis Auftreten von Tremor oder/und Tachykardie	Bis Auftreten von Tremor oder/und Tachykardie	
• Adrenalin		1 mg/10 ml: 0,1 mg/min <sup>b</sup>	1 mg/10 ml: 0,1 mg/min	
• Dopamin			2,5–5 mg/70 kg KG/min, ggf. nach 10 min Steigerung der Dosis	
• Noradrenalin			1 mg/10 ml: 0,05–1 mg/min <sup>d</sup>	
• <b>Kortikosteroide</b> parenteral (Prednisolon-Äquivalente)	50–125 mg <sup>a</sup>	250–500 mg	1000 mg	8stündlich für 24 Std. 80–100 mg per os oder parenteral
• <b>Theophyllin</b>			5 mg/kg KG, weiter 10 mg/kg/24 Std. (cave: Tachykardie)	
<b>Histaminantagonisten</b> • H <sub>1</sub> -Antagonisten	Dimetinden 8 mg Clemastin 4 mg	Dimetinden 8 mg <sup>c</sup> Clemastin 4 mg	Dimetinden 8 mg <sup>d</sup> Clemastin ≥ 4 mg	8stündlich für 24 Std. Dosierung wie unter II per os oder parenteral
• H <sub>2</sub> -Antagonisten	1. Cimetidin 400 mg 2. Ranitidin 100 mg	1. Cimetidin 400 mg <sup>c</sup> 2. Ranitidin 100 mg	1. Cimetidin ≥ 400 mg <sup>d</sup> 2. Ranitidin ≥ 100 mg	8stündlich für 24 Std. Dosierung wie unter II per os oder parenteral
<b>Volumen</b> • Kristalloide • Kolloide		Ringer-Laktat ≥ 500 mg	Unter Umständen mehrere Liter Ringer-Laktat, z.B. HES: 1–2 Liter > 2 Liter Ringer-Laktat	

<sup>a</sup> Bei bekannter Allergiedisposition (z.B. Hyposensibilisierungsbehandlung, Allergietestung); <sup>b</sup> Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe und Gabe von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antagonisten; <sup>c</sup> Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe; <sup>d</sup> Bei unzureichendem Therapieerfolg nach Volumengabe und Adrenalin

**Literatur**

1. AHNEFELD, F. W., J. Barth, W. Dick et al.: Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen – Ergebnisse einer interdisziplinären Consensuskonferenz. *Anaesthesist* 43, 211–222 (1994)
2. LAXENEIRE, M. C., C. Charpentier, L. Feldmann: Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mecanismes. Enquête prospective multicentrique française. Groupe Français d'Etude de la Tolerance des Substituts Plasmatiques. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 13, 301–310 (1994)
3. RING, J., K. Messmer: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* I, 466–469 (1977)

Prof. Dr. med. Wolfgang Leupold  
Klinik für Kinderheilkunde  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

Gegengelesen von: Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

**\* Anmerkung der Redaktion:**

Bis Juni 1996 stand in der Bundesrepublik Deutschland als einziges **Adrenalin-haltiges Arzneimittel zur Inhalation** der Adrenalin Medihaler® zur Verfügung, eine für viele Ärzte durchaus sinnvolle Arzneiform zur Therapie anaphylaktoider Reaktionen, besonders geeignet bei pulmonaler Symptomatik der Stadien II und III. Der Adrenalin Medihaler® ist ein FCKW-getriebenes Dosieraerosol mit dem

Wirkstoff Epinephrin. Aufgrund der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung vom 1. August 1991, die für Epinephrin keine Ausnahme bei FCKW-Verwendung vorsieht, wurde nach Angaben des Herstellers auf einen Antrag auf Nachzulassung verzichtet. Formulierungsversuche mit dem Alternativtreibgas HFA 134a scheiterten. Nach Ablauf der Abverkauffrist wurde das Produkt am 30. Juni 1996 vom Markt genommen.

**Tabelle 4: Dosierung spezieller Medikamente bei Kindern**

<b>Adrenalin</b> (i.v.; endotracheal 2–3fach höher)	0,005–0,01 mg/kg als Bolus 0,05–0,5 µg/kg/min als Dauerinfusion
<b>Dopamin</b>	1,5–2,5 µg/kg/min als Dauerinfusion
<b>Noradrenalin</b>	0,05–1,0 µg/kg/min als Dauerinfusion
<b>H<sub>1</sub>-Antagonisten</b> (Fenistil®) (Tavegil®)	0,1 (–0,5) mg/kg i.v. 0,025–0,05 mg/kg i.v.
<b>H<sub>2</sub>-Antagonisten</b> (Tagamet®)	2,5–5,0 mg/kg i.v.
<b>Kristalloide</b> (z.B. Ringer-Laktat)	20–30 mg/kg (Wiederholung evtl. alle 20–30 min)
<b>Kolloide</b> (z.B. 5%iges Albumin, HES)	10–20 ml/kg
<b>Prednisolon</b>	2–5 (20) mg/kg i.v.
<b>Theophyllin</b>	5 mg/kg als langsamer Bolus 0,5–1,0 mg/kg/h als Dauerinfusion

# Medikamentöse Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Die klinische Forschung auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bemüht sich um eine bessere Definition der Rolle und Effektivität bislang etablierter Therapieformen sowie die Entwicklung neuer selektiver Therapieansätze. Aminosalicylate und Corticosteroide sind

weiterhin Eckpfeiler einer rationalen medikamentösen Therapie bei aktiver Erkrankung. Bei protrahierten/komplizierten Krankheitsverläufen hat Azathioprin mittlerweile einen festen Platz innerhalb des erweiterten Medikamentspektrums. Der Stellenwert anderer Immunsuppressiva und vor allem neue

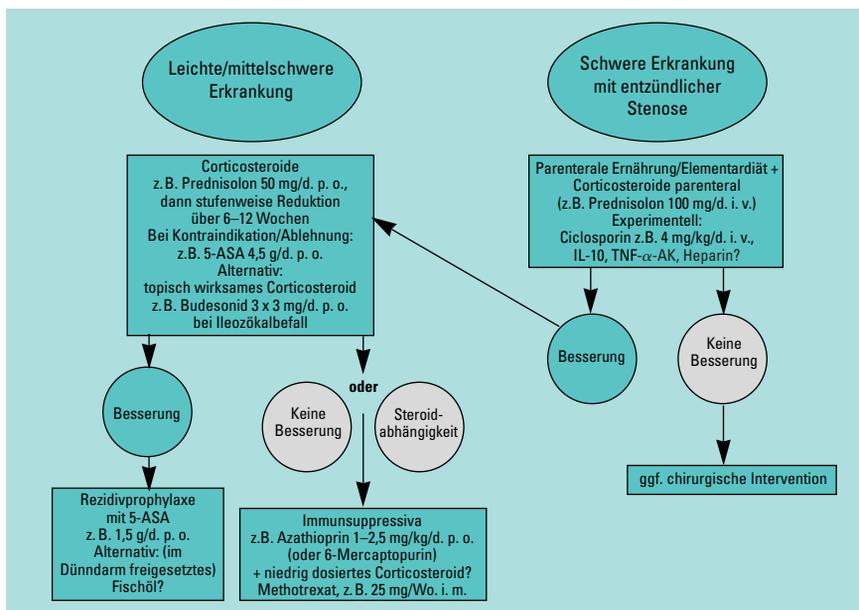
rer, mehr selektiv immunmodulierender Substanzen wie z.B. IL-10 und TNF-alpha-Antikörper muß durch kontrollierte klinische Studien evaluiert werden. 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA bzw. 5-ASA-freisetzende)Präparate werden zur Rezidivprophylaxe chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt. Nach jüngsten Langzeitbeobachtungen liegt die Lebenserwartung von Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Europa mittlerweile nur gering unter der der Normalbevölkerung. Dies kann u.a. als Erfolg verbesserter medikamentöser Therapie- und Remissionerhaltungsstrategien interpretiert werden.

Auf den Abbildungen 1 und 2 sind die medikamentösen Therapieprinzipien zur Behandlung der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn beispielhaft schematisch zusammengefaßt.

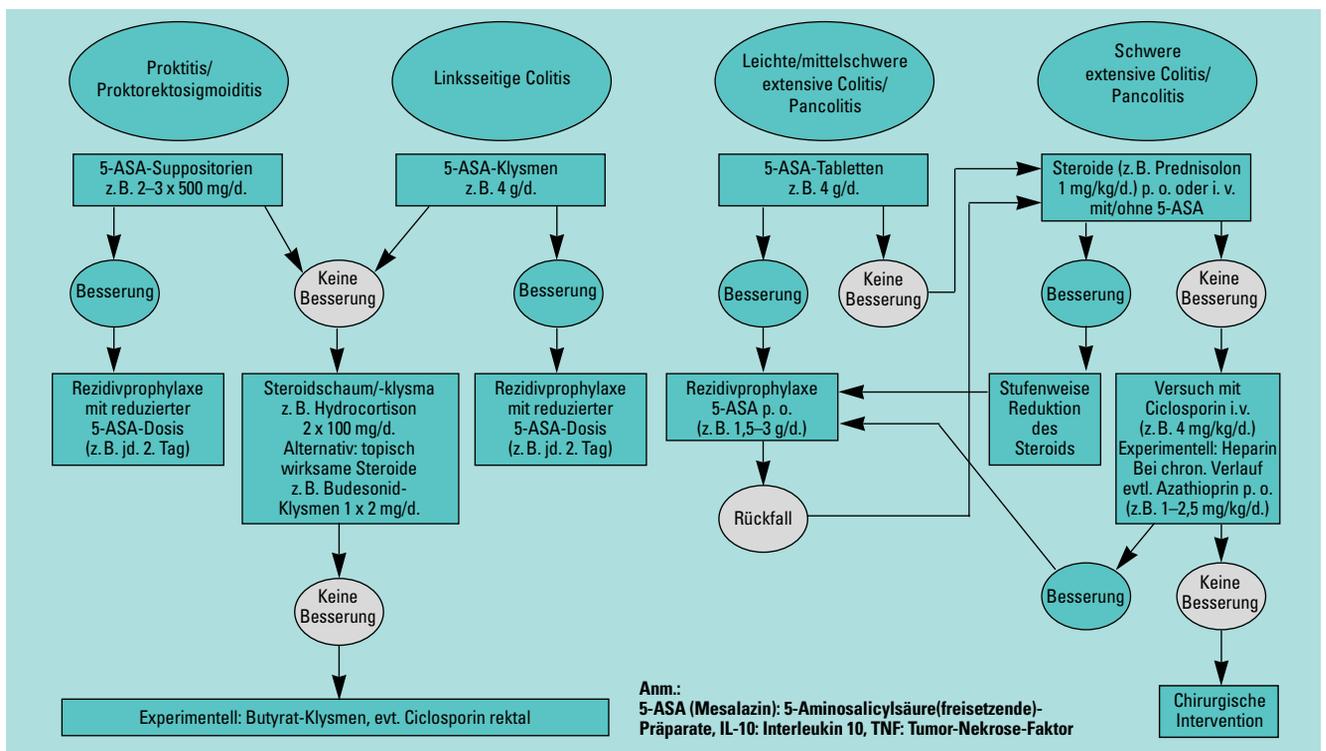
*Dr. med. Michael N. Göke  
Prof. Dr. med. Michael P. Manns  
Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie  
Zentrum Innere Medizin und Dermatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover*

Gegengelesen von Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe

**Abbildung 1: Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn**



**Abbildung 2: Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa**



**Ann.:**  
5-ASA (Mesalazin): 5-Aminosalicylsäure(freisetzende)-  
Präparate, IL-10: Interleukin 10, TNF: Tumor-Nekrose-Faktor

# Langwirksame Antirheumatika – wo einsetzen?

Über der altehrwürdigen Pyramide der Rheumatherapie geht endgültig die Sonne unter! Basierend auf aktuellen Studien stellten verschiedene Experten auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Bamberg überarbeitete Therapiestrategien für die chronische Polyarthrit (cP) und verwandte Erkrankungen vor.

Die gelenkzerstörenden Entzündungsprozesse spielen sich bei der cP vor allem in den ersten beiden Krankheitsjahren ab. Radiologisches Korrelat hierfür sind die zunehmende gelenknahe Osteoporose sowie Erosionen. Für die cP gilt die Gleichung:

**Entzündung  $\times$  Zeit = Destruktion.**

Um das Ausmaß der Gelenkdestruktion zu vermindern, muß also die Zeit, in der die Entzündung auf den Knochen ungehindert einwirken kann, drastisch verkürzt werden. Daher darf die in der Therapie bisher geübte abwartende Haltung nicht länger als etwa 6 Monate andauern. Spätestens zu diesem Zeitpunkt gehört der Patient in die Hände eines Rheumatologen, der die Diagnose sichern hilft und eine Therapie mit **langwirksamen Antirheumatika (LWAR;** früher Basistherapie) einleitet. Es gibt mittlerweile genügend Evidenz dafür, daß bei frühem Therapiebeginn (zwischen 6 und 24 Monaten) mit einem effektiven LWAR ein günstiger Krankheitsverlauf erzielt werden kann. Frühzeitige Entzündungshemmung trägt über eine Verbesserung der Gelenkfunktion und der Mobilität zur Osteoporosevorbeugung bei. Als unterstützende Behandlung kommen sowohl der konsequenten Physiotherapie als auch der Frührehabilitation hohe Bedeutung zu.

Unter den LWAR stehen heute Methotrexat und Sulfasalazin in vorderster Linie, gefolgt von injizierbarem Gold und Azathioprin. Weiter hinten in der Wirksamkeitsskala sind (Hydroxy-) Chloroquin und oral zu applizierende

Goldverbindungen angesiedelt. D-Penicillamin steht als Ausweichpräparat zur Verfügung. In Kürze wird Ciclosporin die Palette der LWAR ergänzen.

Bei gesicherter florider cP erweist sich niedrig dosiertes **Methotrexat (MTX)** in der Mehrzahl der Fälle als hochwirksam (Wirkungseintritt nach ca. 4 bis 6 Wochen). Gewöhnlich wird eine Dosis von 15 bis 20 mg einmal wöchentlich abends oral verabreicht, in schwereren Fällen alternativ auch parenteral. Bei Einsetzen der Remission kann die Dosis vorsichtig zurücktitriert werden (7,5 bis 15 mg/Woche als Langzeittherapie). Die Zugabe von Folsäure bzw. Folsäure (5 bis 10 mg am Tag nach der MTX-Gabe) vermindert die Frequenz unerwünschter Wirkungen (UAW), ohne die Wirkung des MTX wesentlich abzuschwächen. **Strenge Kontrazeption** ist eine *conditio sine qua non* bei jungen (weiblichen und männlichen) Patienten.

Steht die Diagnose vor allem bei seronegativer Polyarthrit noch nicht eindeutig fest, kann die Erstbehandlung auch mit **Sulfasalazin (SASP)** erfolgen, welches sich auch bei Spondylarthritiden mit peripherer Beteiligung, chronischen reaktiven Arthritiden und M. Reiter sowie Psoriasisarthritis bewährt hat. SASP wird einschleichend gegeben (wöchentlich um 1 Tabl. = 500 mg steigern) bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 2 und 3 g/Tag je nach Krankheitsaktivität. Mit dem Eintritt der Wirkung ist nach etwa 8 bis 12 Wochen zu rechnen.

Die klassische **parenterale Goldtherapie** ist aufgrund der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit der MTX-Therapie zwar in den Hintergrund getreten, aber keineswegs verlassen worden. Neben der üblichen Monotherapie (Einschleiphase, Aufsättigungsphase, Erhaltungsphase ab 20. Woche mit 50 mg Aurothiomalat alle 14 Tage i.m.) besteht die Möglichkeit einer MTX-Gold-Kombination in therapierefraktären Fällen. Die

UAW zeigen sich besonders in Hautreaktionen, Proteinurie, Blutbild- und Leberenzymveränderungen.

**Azathioprin** ist bei florider cP im Gegensatz zu MTX auch bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen einsetzbar, gehört aber wegen seiner UAW zur 2. Therapielinie. Initial beträgt die Dosis 2 mg/kg KG. Eine Dosisreduktion muß mit Einsetzen der Wirkung (ca. nach 6 bis 12 Wochen) angestrebt werden. Gängig ist die Komedikation mit niedrig dosierten Glucocorticoiden. Engmaschige Kontrollen (Blutbild, Leber- und Nierenfunktion) sind erforderlich.

Als milde LWAR mit protrahiert einsetzender Wirkung sind die **Chloroquin-derivate** anzusehen. 1 Tablette Chloroquinphosphat à 250 mg täglich entspricht der Empfehlung von 4 mg/kg KG bei einem 70 kg schweren Erwachsenen. Eine ähnliche Empfehlung gilt auch für das Hydroxychloroquin (4 bis 6,5 mg/kg). Chloroquin-derivate sind ebenfalls als Kombinationspartner für MTX einsetzbar. Reversible Corneaeinlagerungen und die Möglichkeit einer irreversiblen Retinopathie (geringe UAW-Frequenz) machen augenärztliche Kontrollen in ca. 3monatlichen Abständen erforderlich.

Ebenfalls als mildes LWAR ist **oral zu applizierendes Gold** anzusehen, welches wegen seiner Diarrhoe-induzierenden Wirkung von manchen Patienten nicht gut toleriert wird. Bei gering aktiver cP kann eine Therapieeinleitung mit 2 x 3 mg Auranofin/Tag sinnvoll sein. Die Wirkung ist vielfach jedoch erst nach 3 bis 6 Monaten zu beurteilen. Daher eignet es sich **nicht für die Frühbehandlung** der aktiven cP. In seiner Wirksamkeit ist es dem injizierbaren Gold eindeutig unterlegen, zeigt aber auch – wegen unterschiedlicher Verstoffwechslung – geringere UAW bezüglich Proteinurie und Blutbildveränderungen.

Obwohl **D-Penicillamin** für viele Jahre zu den Standardpräparaten unter den LWAR gehörte, ist es wegen seines UAW-Potentials gegenüber MTX und SASP in den Hintergrund gerückt und bleibt Sonderfällen vorbehalten.

Größere Studien belegen die progressionsverlangsamende Wirkung des **Ciclosporins** bei chronischer Polyarthrit. Noch beschränkt sich seine Anwendung überwiegend auf therapieresistente Fälle, wobei Indikation und Kontraindikationen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen. Die Ciclosporin-Dosis wird über das S-Kreatinin-Monitoring angepaßt und beträgt durchschnittlich 3 bis 5 mg/kg KG. Da die Ciclosporin-Plasmaspiegel bei dieser Standarddosis deutlich unter denjenigen bei Transplantationspatienten liegen, ist eine Therapieanpassung über Plasmaspiegelbestimmung wenig sinnvoll. Engmaschige Nierenfunktions- und Blutdruckkontrollen sind einzuhalten. Eine Kombinationstherapie mit MTX soll die Wirkung intensivieren bei gleichzeitiger Möglichkeit der Dosisreduktion.

Hochakute, mit systemischen Auswirkungen (Vaskulitis) einhergehende Krankheitsverläufe erfordern eine Therapie mit Alkylanzien. Je nach klinischer Situation wird man entweder eine **Cyclophosphamid**-Stoßtherapie (0,75 bis 1 mg/kg KG i.v.) oder eine Langzeittherapie (1 bis 2 mg/kg KG/Tag p.o.), jeweils kombiniert mit Glucocorticoiden, bevorzugen. Zu den gravierenden UAW zählen Leukozytopenie, systemische Infektionen sowie eine erhöhte Malignomfrequenz bei Überschreiten einer Gesamtdosis von etwa 10 g.

Bei ungenügender Wirkung einer Monotherapie ist zur Vermeidung von toxischen Höchstdosen die **Kombination** mit weiteren LWAR zulässig. Dabei lassen sich Ergebnisse auch mit reduzierten Einzeldosen erreichen. MTX wurde erfolgreich mit Gold, Chloroquin, Sulfasalazin und Ciclosporin kombiniert. Über Kombinationen zwischen anderen LWAR liegen ebenfalls positive Berichte vor. Die Vielzahl der Studien belegt aber auch, daß es für eine abschließende Bewertung der günstigsten Kombinationen noch zu früh ist.

Die günstige Beeinflussung der rheumatischen Krankheitsverläufe durch eine Comedikation mit niedrig dosierten **Glucocorticoiden** (4 bis 7 mg Prednison bzw. Prednisolon/Tag) wird kaum noch bestritten. Offenbar können auch Glucocorticoide, sofern sie frühzeitig gegeben werden, die Destruktionstendenz der Gelenke verringern. Bei vielen Rheumatikern sollte den relativ nebenwirkungsarmen Glucocorticoiden der Vorzug gegeben werden vor einer Begleitmedikation mit **nichtsteroidalen Antirheumatika** (NSAR). Wegen ihrer potentiellen UAW am Gastrointestinaltrakt und an den Nieren verschlechtern NSAR häufig die Verträglichkeit der langwirksamen Antirheumatika und führen zu Therapieproblemen. Im Einzelfall ist jedoch die Gabe von NSAR oft nicht zu vermeiden. Ob die Entwicklung von Cyclooxygenase 2-Hemmern (wie z.B. Meloxicam) in der Zukunft ein

günstigeres UAW-Profil ergibt, wird derzeit intensiv untersucht.

*Prof. Dr. med. M. H. Weber  
Abteilung Innere Medizin I, Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Städtische Kliniken Oldenburg  
Dr.-Eden-Str. 10  
26133 Oldenburg*

Gegengelesen von  
Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

## FAZIT

Die chronische Polyarthrit sollte heute bereits im Frühstadium mit langwirksamen Antirheumatika (LWAR), ggf. in Kombination mit Glucocorticoiden, aggressiv behandelt werden, um Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Methotrexat in Niedrigdosierung hat sich wegen des schnellen Wirkungseintritts und geringer Nebenwirkungen als weltweit führendes Therapeutikum herauskristallisiert, gefolgt von Sulfasalazin. Die Kombinationstherapie (z.B. MTX mit Chloroquin-Derivaten) stellt eine neue, noch nicht abschließend beurteilbare Therapievariante dar. Niedrigdosiertes Prednisolon ergänzt die LWAR-Therapie ideal, da es ebenfalls Gelenkdestruktionen vermindern hilft. Dagegen trägt die unkritische Gabe von NSAR zur gehäuften Ulkusbildung besonders bei über 65jährigen Patienten bei.

Die nächste Ausgabe der AVP erscheint im April 1998 – u. a. mit folgenden Beiträgen:

- Die Therapie der Akne vulgaris
- Der Stellenwert von Tramadol und Tilidin/Naloxon in der analgetischen Therapie
- Die Therapie der Otitis media
- Die Behandlung von Krätze und Kopfläusen

## Warn-Signale

Unter der Behandlung mit **Co-trimoxazol** (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) entwickelte ein älterer Patient eine **Hypoglykämie**, die schon mehrfach in der Literatur beschrieben wurde (Ann. Pharmacother. 31: 727 [1997]).

◆

Die britische Radiologen-Gesellschaft hat ihre Mitglieder angewiesen, Patienten, die **Metformin** erhalten, dahingehend zu unterrichten, 48 Stunden vor und nach einer Kontrastmittel-**Nephrographie** das Medikament nicht einzunehmen. Die gestörte Nierenfunktion kann eine Laktazidose auslösen (Brit. Med. J. 351: 690 [1997]).

◆

Die Beschaffung von Medikamenten über **Internet** kann zu schweren Vergiftungen führen. Dies zeigt die Beobachtung eines akuten Nierenversagens bei einem 31jährigen Mann, der sich für eine Aromatherapie Wermut-Öl (*Artemisia absinthium*) bestellt und etwa 10 ml davon getrunken hatte (N. Engl. J. Med. 825 [1997]).

Die AkdÄ hat 1997 zwei Pressemitteilungen zur Problematik Arzneimittel via Internet herausgegeben.

◆

Mit einem **angioneurotischen Ödem** ist nicht nur unter ACE-Hemmern wie Captopril, sondern auch nach Anwendung von Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten wie Losartan zu rechnen (South Med. J. 90: 552 [1997]).

◆

Einen Tag nach Beginn einer Behandlung mit **Paroxetin** entwickelte sich bei einer 91jährigen Frau ein akut doppel-

seitiges **Glaukom**, wie es bereits früher in ähnlichen Fällen beobachtet wurde (Brit. J. Ophthalmol. 81: 252 [1997]).

◆

Bei einer 30jährigen Patientin, die **Imipenem** intravenös erhielt, trat innerhalb von fünf Tagen eine gelb-braune **Verfärbung der Zähne** auf (Austral. N. Z. Med. 27: 190 [1997]).

◆

Unter der Einnahme eines australischen **Gelee Royal**-Präparates entwickelte eine 53jährige Frau eine **hämorrhagische Kolitis**, die möglicherweise auf der nicht ganz seltenen Allergie auf dieses „Alternativ-Medikament“ beruht (J. Gastroenterol. Hepatol. 12: 495 [1997]).

◆

**H<sub>2</sub>-Antagonisten** wie Cimetidin und **Protonen-Pumpen-Hemmer** wie Omeprazol machen unter 332 Berichten über eine Arzneimittel-**Gynäkomastie** nicht weniger als 30 % der Ursachen aus (Austr. Adv. Drug React. Bull. 16 [11.08.1997]).

◆

Die unter **Gyraseinhibitoren** (z.B. Ciprofloxacin) gelegentlich beobachteten Achillessehnenrupturen können auch doppelseitig auftreten (Med. J. Austral. 166: 665 [1997]).

◆

Wenige Tage nach Beginn einer Schizophrenie-Behandlung mit **Risperidon** traten bei einer 34jährigen Frau tödlich endende kardiale **Arrhythmien** auf (Ann. Pharmacother. 31: 867 [1997]).

◆

Über 10 % der mit **Fluorouracil**-Infusionen behandelten Patienten entwickelten eine **Zwerchfell-Lähmung** (Brit. J. Cancer 76 (Supp. 1) 42 [1997]).

◆

### Darf man bei älteren Patienten längerfristig gegebene Diuretika absetzen?

*Das Absetzen eines Diuretikums nach längerer Gabe führt in den meisten Fällen bei älteren Menschen zu Zeichen des Herzversagens oder auch zu einem Anstieg des Blutdruckes. Jeder Versuch, die Diuretikatherapie zu beenden, erfordert eine sorgfältige Überwachung vor allem während der ersten vier Wochen.*

Zu diesem Ergebnis kommen E. P. Walma et al. nach einer Doppelblindstudie an 202 Patienten, die Diuretika ohne Anzeichen eines Herzversagens oder einer Hypertonie eingenommen hatten. Dabei trat in der Verumgruppe nach Absetzen ein mittlerer Anstieg des systolischen Blutdrucks um 13,5 und des diastolischen um 4,6 mm Hg ein, jedoch standen Zeichen der Herzinsuffizienz im Vordergrund (Brit. Med. J. 315: 464–468 [1997]).

IP

#### Hinweis

Alle Verdachtsfälle über unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten auf dem bekannten, regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckten Berichtsbogen (letzte Ausgabe eines Monats, 3. Umschlagseite) mitgeteilt werden an:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 41 01 25  
50861 Köln  
Tel.: 0221/40 04-521  
Fax: 0221/40 04-539

# Unser Spontanerfassungssystem – das unbekannte Wesen

In Gesprächen mit erfahrenen und interessierten Ärzten stellt man fest, daß das System der Spontanerfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nicht durchschaut wird, obwohl eine Meldung von UAW sogar in der ärztlichen Berufsordnung verankert wurde.

Das Spontanerfassungssystem funktioniert so, daß Meldungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die Herstellerfirmen oder die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach einem international gültigen Schema ausgewertet und elektronisch gespeichert werden. Es ist sinnvoll, alle vermuteten (also allein für möglich gehaltenen) UAW zu melden, sofern zumindest ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und Ereignis besteht. Es ist durchaus nicht sinnvoll, Meldungen zu unterlassen, nur weil man sich des Kausalzusammenhanges (im strengen naturwissenschaftlichen Sinne) unsicher ist.

Umgekehrt gilt: gerade wenn noch offene Zusammenhänge bestehen bzw. lediglich vermutete UAW gemeldet werden, kann es zu neuen Erkenntnissen kommen. Das System wird keineswegs dadurch beeinträchtigt, daß Ereignisse als UAW gemeldet werden, die – bei genauer Nachprüfung – mit der Arzneimittelgabe nichts zu tun haben.

## 1. Beispiel (fiktiv):

Unter der Gabe von Acetylsalicylsäure kam es zu einem Wiederaufflammen einer bis dahin ruhenden Fußmykose. Hier besteht zwischen dem Ereignis und der Arzneimittelgabe kein Zusammenhang (jedenfalls nicht nach heutigem Wissensstand). Da diese Meldung aber nur von *einem* Arzt gemeldet wird, stört oder beeinträchtigt sie das System in *keiner* Weise. Die Meldung wird abgespeichert, und es kommen keine weiteren dazu.

## 2. Beispiel:

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von Fluorochinolonen (Ciprofloxacin, Ofloxacin u.a.) treten Verwirrheitszustände auf. Dies wird auch wiederholt gemeldet; in dem Spontanerfassungssystem zeigt sich, daß unter den Meldungen über Fluorochinolone diese UAW mit an der Spitze steht. Nunmehr ist ein Kausalzusammenhang in Betracht zu ziehen; es können die Einzelheiten untersucht, die Ärzteschaft unterrichtet und Vorsorgemaßnahmen getroffen werden.

Nach dem aufgeführten Beispiel ist es ganz entscheidend, daß diese UAW den behandelnden Ärzten überhaupt bekannt ist, denn rechtzeitig erkannt, sind die Gegenmaßnahmen wie Umsetzen auf ein anderes Antibiotikum, notfalls

kurzfristige Gabe von Diazepam oder Haloperidol, geeignet, jeden Schaden sicher abzuwenden.

Ein großer Nachteil des Spontanerfassungssystems ist, daß über die Häufigkeit einer UAW nur sehr relative Aussagen getroffen werden können. Natürlich wird eine UAW häufiger beobachtet, wenn ein Medikament auch häufig verordnet wird oder wenn sie den Ärzten grundsätzlich schon bekannt ist. Diese Tatsache ist selbstverständlich den Verantwortlichen bei AkdÄ und BfArM bekannt. Nur steht leider bisher kein effektiveres Verfahren zur Verfügung. Immerhin war es in der Vergangenheit mit dem System möglich, eine Vielzahl wichtiger UAW rechtzeitig zu erkennen.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler  
Medizinische Klinik III  
Klinikum Darmstadt  
Grafenstraße 9  
64276 Darmstadt*

## FAZIT

Die AkdÄ fordert noch einmal alle Kolleginnen und Kollegen auf, bezüglich UAW unbedingt aufmerksam zu sein und sich gegebenenfalls der geringen Mühe einer Meldung zu unterziehen. Denn dieser wichtige Beitrag zur Arzneimittelsicherheit ist weit mehr als eine lästige Pflichterfüllung oder ein bürokratischer Verwaltungsakt.

## Kreislaufkollaps unter Venlafaxin

### Kasuistik

Ein 86-jähriger Patient mit Schrittmacherimplantation vor 8 Jahren erhielt bis dato wegen Herzinsuffizienz 0,2 mg  $\beta$ -Acetyldigoxin sowie wegen Depression im Senium unregelmäßig 0,25 bzw. 0,5 mg Flunitrazepam. Verschiedene Behandlungsversuche mit Antidepressiva wie Moclobemid, Fluoxetin und Amitriptylin waren in der Ver-

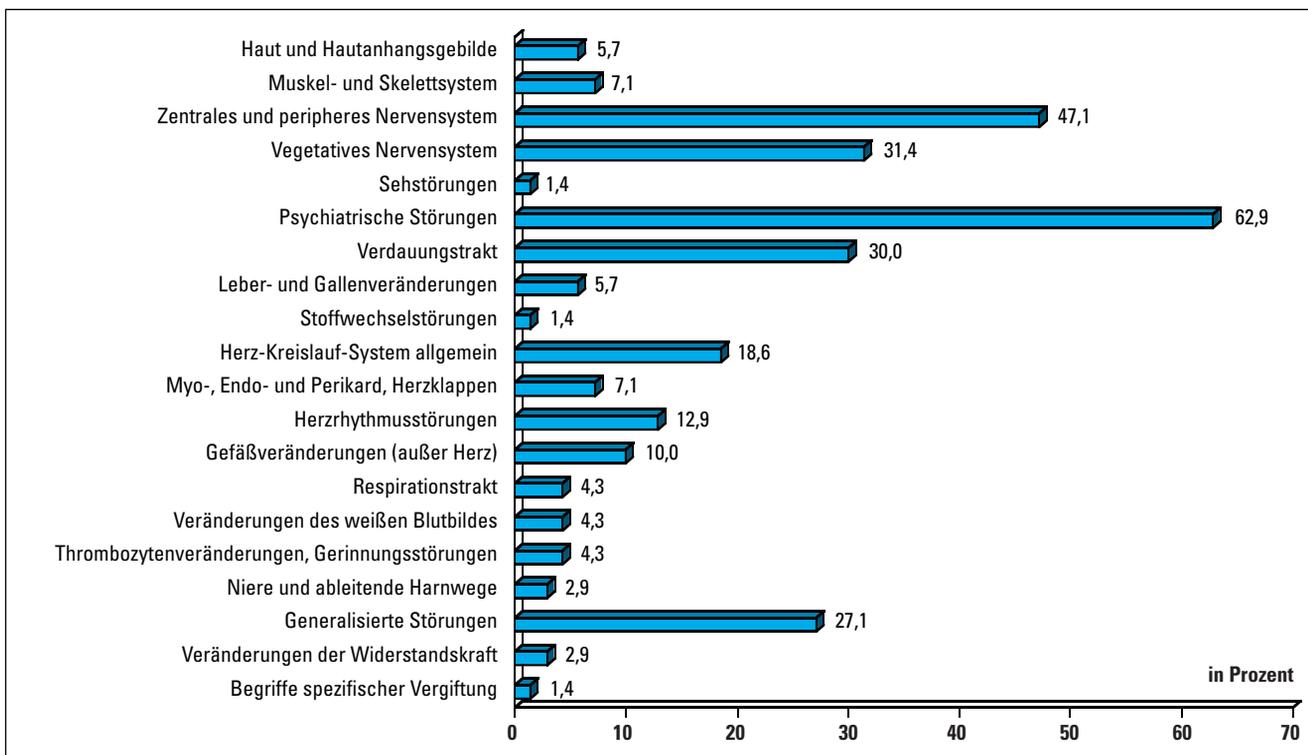
gangenheit wegen (meist leichten) Unverträglichkeiten abgebrochen worden.

Aktuell wurde eine Therapie mit dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Venlafaxin ( $\frac{1}{2}$  Tablette Trevilor<sup>®</sup>, entspricht 37,5 mg Venlafaxin) begonnen. Etwa 1 Stunde nach Tabletteneinnahme kollabierte der Patient auf dem Weg zur Toilette und stürzte zu

Boden. Er wirkte verwirrt und desorientiert und war nur schwer in der Lage, Angehörige zu erkennen. Im Laufe des Tages kam es zu einem weiteren Kollaps mit Sturz. Der Patient wirkte weiterhin bewußtseinsgetrübt und hatte über Stunden Wortfindungsstörungen. Eine Besserung trat nach etwa 24 Stunden am folgenden Tag ein.

Ein ähnlicher Zustand wurde nach Absetzen des Medikamentes in der Folgezeit nicht mehr beobachtet.

## SOC-Nebenwirkungsprofil (>1%): Venlafaxin



Ein Fallbericht kann mehrere UAW beinhalten. Die %-Bezugsgröße ist die Anzahl der Fallberichte. Daher kann der %-Wert über 100 steigen.  
 Hinweis: Die in den AVP veröffentlichten Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) basieren – soweit nicht ausdrücklich anders erwähnt – auf einer Auswertung der in der Phoenix-Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft enthaltenen Berichte aus dem Spontanerfassungssystem zu Arzneimittelnebenwirkungen der Jahre 1990 bis 1997 (Stand: 28. 11. 1997). Es ist zu beachten, daß aus den Daten eines Spontanerfassungssystems keine Aussagen über absolute Häufigkeiten (Inzidenzen) des Auftretens von UAW möglich sind!

### Stellungnahme eines Mitgliedes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:

Venlafaxin ist ein relativ neues Antidepressivum, das sich im Wirkmechanismus von den klassischen Antidepressiva (Trizyklika und Maprotilin) unterscheidet. Der wesentliche Unterschied ist, daß die rezeptorblockierenden Wirkungen der klassischen Antidepressiva bei Venlafaxin nicht oder nur gering vorliegen. Stark ausgeprägt ist die Noradrenalin- und Serotoninrücknahmehemmung, also die Wirkung am Noradrenalin- und Serotonintransporter. Diese Wirkung hat das Venlafaxin mit den klassischen Antidepressiva gemeinsam. Von weiteren neuen Antidepressiva wie der Gruppe der selektiven Serotoninrücknahmehemmer (SSRI) unterscheidet sich das Venlafaxin nur dadurch, daß es außer der Serotoninrückaufnahme auch und gleichzeitig die Noradrenalinrückaufnahme hemmt.

Das Risikoprofil dieser Substanz unterscheidet sich bei Betrachtung größerer Fallzahlen signifikant von dem der trizyklischen Antidepressiva und des Maprotilins und auch etwas von dem der SSRI. Es ist richtig, daß Venlafaxin durchschnittlich weniger Kreislaufkomplikationen und insbesondere weniger Hypotonien macht als die klassischen Antidepressiva. Aufgrund der ebenfalls fehlenden anticholinergen Wirkung geht man allgemein von einer besseren Verträglichkeit bei Alterspatienten aus, da Störungen beim Wasserlassen und Obstipation ebenso wie Sehstörungen und delirante Syndrome seltener zu erwarten sind als bei den anticholinerg wirksamen Trizyklika.

Dies sind Hinweise und Anhaltspunkte, die für die Allgemeinheit gelten, aber sie müssen nicht im Einzelfall zutreffen. Die Meldung einer schweren Hypotonie ist deshalb sehr wichtig, weil die Inzidenz relativ seltener Ereignisse für neue Substanzen noch nicht ausreichend

bestimmt ist. Häufiger als eine Hypotonie ist beim Venlafaxin eine hypertone Dysregulation. Deswegen werden regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks in der Fachinformation empfohlen. Blutdruckanstiege sollen gelegentlich, d. h. bei 1 bis 10% der Behandlungen und insbesondere bei Tagesdosen ab 200 mg, beobachtet werden.

DT

### FAZIT

Eine Hypotonie wie hier wird als selten, d. h. bei weniger als 1% der Behandlungen, angegeben. Aus der Pharmakologie ist sie nicht ohne weiteres als Regulationsstörung abzuleiten; vielleicht ist sie die Folge einer peripheren Vasodilatation und vom Typ der Orthostase, wie sie ja auch vom berichtenden Arzt beschrieben wird. Man wird die diesbezüglichen Meldungen sorgfältig verfolgen müssen, um zu klären, ob dieses Ereignis nicht doch häufiger als bei 1% der Behandlungen auftritt.

# Mitteilungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Deutschen Ärzteblatt

Seit Anfang September 1997 hat die AkdÄ weitere Mitteilungen im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht, die jederzeit auch als Fax über den AID-Fax-service (Tel./Fax-Nr. 02 21/40 04-510 und 511) abrufbar sind.

Das Antiepileptikum **Lamotrigin** ist mit dem **Risiko schwerer Hautreaktionen** behaftet. Als Risikofaktoren stellte die AkdÄ eine hohe Anfangsdosierung sowie die begleitende Anwendung von Valproinsäure mit konsekutiver Verdopplung der durchschnittlichen Halbwertszeit von Lamotrigin heraus. Zudem ist bei Kindern die Inzidenz

schwerwiegender Hautreaktionen mit nachfolgendem stationären Aufenthalt mit 1:300 bis 1:100 deutlich höher als bei Erwachsenen (Inzidenz 1:1000). Die AkdÄ empfiehlt eine sorgfältige Aufklärung der Patienten und eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen. Sie bittet – wie auch in den anderen Mitteilungen – um Meldung entsprechender Beobachtungen (auch Verdachtsfälle).

Über das **Ruhen der Zulassung für Fenfluramin und Dexfenfluramin** (Ponderax® und Isomeride®) sowie den Rückruf dieser Arzneimittel wurde

ebenfalls informiert. Grund für diese Maßnahme waren Beobachtungen von Herzklappenveränderungen bei adipösen Patienten, die durchschnittlich ca. 9 Monate lang eine Kombination von Fenfluramin und Phentermin eingenommen hatten.

**Sehstörungen unter Omeprazol** gaben zum wiederholten Male Anlaß, sich in einer Mitteilung mit dieser Substanz zu befassen. Von besonderer Bedeutung erschienen zwei Beobachtungen über das Auftreten visueller Störungen nach oraler Gabe von Omeprazol in üblicher Dosierung. Die AkdÄ bittet daher bei der Verordnung von Omeprazol um erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich dieses Risikoprofils.

**SCH**

(Stand: 1. Dezember 1997)

## NEUTRALE WISSENSCHAFTLICHE ARZNEIMITTELINFORMATION

### Arzneiverordnung in der Praxis

aktuelle Arzneimittelinformation • kurz – kritisch – kompetent



### Therapieempfehlungen

medizinischer Konsens auf neuestem Stand • von Kollegen für Kollegen • mit Handlungsleitlinie



ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

## JETZT IM ABONNEMENT

Der Arzneimittelinformationsservice der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft stellt Ihnen **unabhängige, wissenschaftlich abgesicherte Arzneimittelinformationen** zur Verfügung, die Ihnen **Verordnungs- und Therapiesicherheit** ebenso bieten können wie **Regreß- und Haftungsschutz**.

Für 58,- DM sichern Sie sich für ein Jahr Arzneimittelinformation auf höchstem Niveau. Das Jahresabonnement enthält je 4 Ausgaben der **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)** und der **Therapieempfehlungen (TE)**.

Sollten Sie sich für dieses Abo-Angebot entscheiden, wenden Sie sich bitte direkt an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder senden Sie Ihre Bestellung per Fax an folgende Telefaxnummer:

02 21 / 40 04 - 539

# Britische Empfehlungen zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit

Im Februar 1997 hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ihre **Therapieempfehlungen** zur Indikation **Demenz** veröffentlicht. Am 07.03.1997 verfaßte eine Gruppe britischer Gerontopsychiater knappe Empfehlungen für die Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit. Diese decken sich weitgehend mit den Empfehlungen der AkdÄ.

Insbesondere wird auch hier auf die MMST-Skala\* als wichtiges Instrument zur Überprüfung der Therapiebedürftigkeit und des Krankheitsverlaufs verwiesen. Selbstverständlich müssen weitere klinische Kriterien und die Ergebnisse des Interviews (ggf. mit Angehörigen) hinzutreten.

Nur bei leicht bis mittelschwer ausgeprägten Formen der Erkrankung ist die Wirksamkeit von Nootropika ausreichend belegt. Die Reaktion auf die medikamentöse Behandlung sollte in drei Phasen überprüft werden:

1. Nach 2 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen (insbesondere bei Verordnung von Tacrin)
2. Nach 3 Monaten hinsichtlich der Besserung kognitiver Symptome
3. 6monatlich hinsichtlich des gesamten Krankheitsstatus.

Das schwierigste Problem ist die Entscheidung über das Absetzen der Medi-

kation: unter Umständen frühzeitig, wenn die Verträglichkeit und/oder Compliance (!) nicht ausreichend ist, wenn sich der Krankheitszustand nach 3–6 Monaten wieder auf das Vorbehandlungsniveau hin verschlechtert hat bzw. bei sich beschleunigender Verschlechterung. Auslaßversuche z.B. über 6 Wochen können hilfreich sein für die Entscheidung, ob die Therapie fortgesetzt werden sollte.

Lovestone, S. et al.: Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease, Lancet 350: 232-233 (1997)

\* MMST-Test (Mini-Mental-Status-Test) zu beziehen über:

Testzentrale des Berufsverbandes deutscher Psychologen, Robert-Bosch-Str. 25, 37079 Göttingen, Fax: 0551/50688-24 

# Antikoagulation vor und nach elektiven chirurgischen Eingriffen bei Patienten unter Phenprocoumon/Warfarin

Bekanntlich wird das Rezidivrisiko nach Venenthrombosen und Lungenembolien durch eine Antikoagulation um ca. 80 % reduziert. Ohne diese beträgt das Rezidivrisiko einer Venenthrombose 50 % innerhalb von 3 Monaten. Bei chronischem Vorhofflimmern kann die Antikoagulation das Risiko arterieller Thromboembolien um 2/3 senken, nach Herzklappenersatz sogar um 3/4. Eine Antikoagulation bei diesen Zuständen ist also gut begründet.

Was ist nun zu tun, wenn bei einem solchen Patienten eine Operation erforderlich wird? Dazu besteht bislang kein Konsens. In einer Übersicht im New

England Journal of Medicine versuchen Kearon und Hirsh das Risiko thromboembolischer Komplikationen auf der einen Seite und das Risiko einer unerwünschten Blutung auf der anderen Seite zu quantifizieren. Es werden hierzu nur die Daten prospektiver und randomisierter Studien ausgewertet.

Als extreme Lösungen stehen sich gegenüber:

1. Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®) 4 Tage präoperativ beenden und so bald wie möglich postoperativ wieder beginnen; dadurch bedingt subtherapeutische Wirkstoffspiegel

für jeweils 2 Tage prä- und postoperativ. Das Thromboembolierisiko erhöht sich so unvermeidlich. Nach den vorliegenden Daten entspricht das Risiko für arterielle Embolien präoperativ und postoperativ und für venöse Thromboembolien präoperativ dem allgemeinen Risiko nach Beendigung einer Marcumar-Therapie. Postoperativ ist bei größeren Eingriffen dagegen das Risiko für venöse Thromboembolien bei Patienten mit einer solchen Behandlungspause 100fach erhöht. Venöse Thromboembolien weisen eine Letalität von 6 % auf, zusätzlich treten bei 2 % der Patienten Dauerschäden ein. Arterielle Thromboembolien sind bei 20 % der Patienten tödlich und können bei 40 % Dauerfolgen hinterlassen.

2. Nach Absetzen des Phenprocoumons/Warfarins intravenöse Gabe

von Heparin bis zum 2. postoperativen Tag. Das Blutungsrisiko wird durch die präoperative intravenöse Heparin-Gabe nicht wesentlich erhöht. Eine postoperative intravenöse Heparinisierung erhöht allerdings das Blutungsrisiko um mindestens 3%. Diese Blutungen haben eine Letalität von 3% und führen in der Hälfte der Fälle zu Reoperationen.

Risiko und Nutzen einer perioperativen intravenösen Heparin-Therapie (2 Tage präoperativ und 2 Tage postoperativ) sind in Abhängigkeit von der primären Indikation zur Phenprocoumon-Therapie ganz unterschiedlich zu bewerten:

### 1. Venenthrombose als Indikation für Phenprocoumon

Im *ersten Monat* nach dem Ereignis erhöht sich das Rezidivrisiko ohne Marcumar-Therapie täglich um 1%. Durch die perioperative Heparinisierung wird die postoperative Blutungsrate zwar verdoppelt, dennoch kann dadurch die Morbidität gesenkt werden.

Im *zweiten und dritten Monat* sinkt das Risiko einer Rezidivthrombose deutlich. Eine präoperative Heparinisierung ist in der Regel nicht gerechtfertigt, postoperativ sollte allerdings Heparin i.v. gegeben werden wegen des bekannten 100fach höheren Rezidivrisikos.

*Drei Monate* nach der Tiefvenenthrombose ist weder eine präoperative Marcumar-Therapie noch eine perioperative Heparin-Gabe erforderlich. Diese Patienten sollten perioperativ niedermolekulares Heparin subkutan erhalten.

### 2. Phenprocoumon-Therapie nach arterieller Thromboembolie

Im *ersten Monat* ist die präoperative intravenöse Heparin-Gabe indiziert, postoperativ sollte dies nur bei kleinen Eingriffen ohne hohes Blutungsrisiko durchgeführt werden. Liegt die arterielle Thromboembolie *länger als einen Monat* zurück, ist der Schaden einer

perioperativen Heparin-Therapie größer als der Nutzen.

Ein wesentliches Problem bei der Auswertung der vorliegenden Studien ist die Validität der Daten. Vor allem die zur Frage einer postoperativen Blutung und ihrer möglichen Folgen publizierten Daten sind relativ unsicher. Die Validität wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft: Hierzu wurden das Thromboembolierisiko und das Blutungsrisiko versuchsweise verdoppelt bzw. halbiert. Auch unter diesen Voraussetzungen ergab sich keine Änderung der Empfehlungen, so daß die Daten als ausreichend valide angesehen werden können.

### Zusammenfassend werden die folgenden Empfehlungen gegeben:

#### 1. Venöse Thromboembolie in der Vorgeschichte

Im ersten Monat nach dem Ereignis sollten möglichst keine elektiven chirurgischen Eingriffe vorgenommen werden. Falls es doch erforderlich wird, sollte sowohl prä- als auch postoperativ Heparin intravenös gegeben werden.

Die Heparin-Therapie sollte dann 6 Stunden präoperativ beendet und spätestens 12 Stunden postoperativ wieder begonnen werden.

Bei notwendigen Operationen innerhalb von 2 Wochen nach einer venösen Thromboembolie wird die prophylaktische Implantation eines Cava-Filters erwogen.

Im zweiten und dritten Monat nach dem Ereignis sollte präoperativ eine Heparinisierung nur beim Vorliegen zusätzlicher Risiken (Bettlägerigkeit) erfolgen. Postoperativ ist eine Heparin-Gabe immer zu empfehlen.

#### 2. Arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte

Wenn möglich, sollte auch hier im ersten Monat jeder chirurgische Eingriff vermieden werden. Ist er aber zwingend erforderlich, muß präoperativ Heparin

verabreicht werden. Eine postoperative Heparin-Gabe ist nur bei niedrigem Blutungsrisiko indiziert.

### 3. Phenprocoumon-Therapie bei Klappenersatz und chronischem Vorhofflimmern

Eine intravenöse Heparin-Gabe ist weder prä- noch postoperativ erforderlich; diese Patienten sollten wie andere Risikopatienten niedermolekulares Heparin subkutan erhalten.

### Literatur

C. KEARON, J. HIRSH: Management of anticoagulation before and after elective surgery, *New Engl. J. Med.* 336, 1506 (1997)

Übersetzt und gekürzt:  
Prof. Dr. med. C. Petermann, Darmstadt

### FAZIT

Die Durchführung elektiver chirurgischer Eingriffe erfordert das Absetzen einer bestehenden Antikoagulationstherapie. Eine Heparinisierung kann bei diesen Patienten das Thromboembolierisiko perioperativ senken, sie führt allerdings unter bestimmten Voraussetzungen auch zu einer Erhöhung des perioperativen Blutungsrisikos. Die Heparin-Gabe ist in Abhängigkeit von der Vorgeschichte und der Indikation zur Marcumarisierung individuell zu planen.

# Behandlung von Paracetamol-Vergiftungen

**Nachtrag zum Artikel „Überdosierungen von Paracetamol“ in Arzneiverordnung in der Praxis, Ausgabe 2/97**

Zu den „Maßnahmen bei einer Paracetamol-Intoxikation“ ist ergänzend anzumerken, daß (unabhängig von der in diesem Zusammenhang erwähnten Dialyse) unverzüglich eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Paracetamol zu veranlassen ist. Bei Kindern ist dies auch deshalb unbedingt erforderlich, da im Ergebnis häufig auf die Gabe von N-Acetylcystein verzichtet werden kann.

Wenn keine Konzentrationsbestimmung möglich ist, sollte N-Acetylcystein bei einer vermuteten Aufnahme von mehr als 100 mg Paracetamol/kg Körpergewicht gegeben werden. Die Formulierung „in den ersten 8 Stunden ist die intravenöse Gabe von N-Acetylcystein *sinnvoll*“ kann mißverstanden werden. Da N-Acetylcystein heute das am häufigsten erfolgreich angewandte

Antidot bei akuten Vergiftungen überhaupt ist, vorausgesetzt, die Indikation (wenn irgendmöglich nach toxikologischer Analytik) ist gegeben, ist die Gabe nicht nur sinnvoll, sondern unabdingbar *notwendig*. Nach aktueller Literatur ist die intravenöse Gabe von N-Acetylcystein nicht nur innerhalb der ersten 8 Stunden sinnvoll, vielmehr wird bei gegebener Indikation eine Zeitspanne bis zu 16 Stunden angegeben.

Darüber hinaus sollte bedacht werden, daß bei Alkoholabusus mit der Folge eines Glutathionmangels und bei Induktion des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems durch entsprechende Arzneimittel (z. B. verschiedene Antiepileptika) die Indikation für die Gabe von N-Acetylcystein großzügig gestellt werden sollte. Ob es sinnvoll ist, bei dem schnell resorbierten Paracetamol noch nach 6 Stunden bei „Verdacht auf Intoxikation“ eine Magenspülung zu empfehlen, ist bei der kontroversen Diskussion über Nutzen und Risiko der Magenspülung fraglich.

Kliniker werden dies unterschiedlich beurteilen.

Der tragische Zwischenfall einer tödlichen Intoxikation bei einem Kind sollte Mahnung sein, auch bei vermeintlich harmlosen nicht-rezeptpflichtigen Arzneimitteln vor der Verordnung die sachgerechte Dosierung und Dosierungsintervalle zu überdenken. Besondere Sorgfalt ist in jedem Fall bei Kindern angezeigt, da sich Dosierungen für Erwachsene nicht proportional auf kindgerechte Dosierungen umrechnen lassen. Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind primär unter Beachtung des Körpergewichtes zu ermitteln. Bisher beschriebene Intoxikationen bei Kindern durch Paracetamol belegen, daß bei einer Dosis von 150 bis 200 mg/kg Körpergewicht mit schweren und gegebenenfalls tödlichen Vergiftungen zu rechnen ist.

## **Anmerkung der Redaktion:**

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. G. Hennighausen, Rostock, und Herrn Prof. Dr. med. U. Schwabe, Heidelberg, für diesen kritischen Nachtrag.

## Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Mibefradil – Calciumkanalblocker einer neuen Generation?

Seit September 1997 ist der Calciumkanalblocker Mibefradil (Cerate®, Posicor®) zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und der stabilen Angina pectoris auf dem Markt. Mibefradil wird seit etwa 10 Jahren tierexperimentell und elektrophysiologisch untersucht. Es blockiert selektiv die vor allem im Vorhof und Reizleitungssystem des Herzens, in der Gefäßmuskulatur, in den Nieren und Nebennieren sowie im ZNS vorkommenden *Calcium-T-Kanäle*.

Diese Kanäle unterscheiden sich von den im Myokard und in Gefäßen vorkommenden L-Kanälen, die Angriffspunkt für alle bisher therapeutisch genutzten Calciumkanalblocker sind (s. Abb. 1) [1].

**Pharmakologischer Hintergrund:** T-Kanäle zeigen ein anderes Verteilungsmuster im menschlichen Organismus (Vorhofgewebe, insbes. Sinusknoten, Koronarien und periphere Gefäßmus-

kulatur, Niere, Nebenniere) als die L-Kanäle (Myokard, Gefäßmuskulatur). T-Kanäle („transient opening“) unterscheiden sich von den L-Kanälen („long lasting opening“) durch ihre Öffnungsdauer (L- >> T-Kanäle) und die Ionen-transportkapazität für Calcium, die bei den L-Kanälen sehr viel größer ist. Darüber hinaus benötigen T-Kanäle schwächer depolarisierende Reize (Schwellenpotential bei -70 mV) als L-Kanäle (-10 mV). Während die L-Kanäle auf Grund ihrer größeren Ionen-transportkapazität für die elektromechanische Kopplung (z. B. im Myokard) mitverantwortlich sind, *beeinflussen T-Kanäle bei geringerer Ionen-*

portkapazität die Impulsbildung im Sinusknoten bzw. in Schrittmacherzellen, den Tonus in den Koronarien und den peripheren Gefäßen, Wachstumsprozesse (proliferative Prozesse im Myokard und in den Gefäßen) sowie die Sekretion von Renin und Aldosteron in den Nieren und von Katecholaminen in den Nebennieren.

Aus diesen Wirkungen resultieren eine vasodilatierende und herzfrequenzsenkende Wirkung, die Hemmung der Renin- und Aldosteronsekretion sowie eine verminderte Sympathikusaktivität. Der unterschiedliche Angriff von Mibefradil (T-Kanäle) und Nifedipin (L-Kanäle) an den peripheren Gefäßen führt offensichtlich zu unterschiedlich schnell einsetzenden und unterschied-

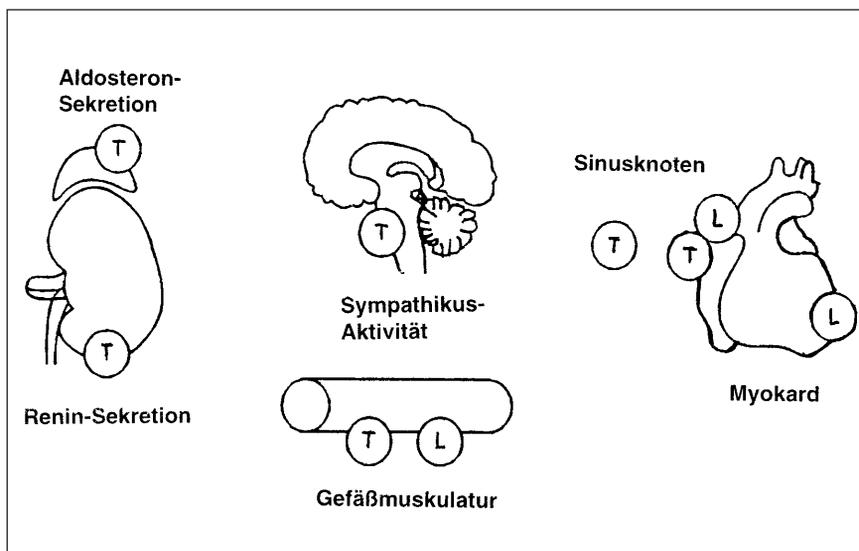
unterscheidet, blockiert T-Kanäle und in geringerem Umfang partiell L-Kanäle. In Tierversuchen wurden blutdrucksenkende und antiischämische Eigenschaften nachgewiesen, wobei Mibefradil

- sich mehr auf die intramyokardialen als epikardialen Gefäße auswirkt,
- einen antiischämischen Effekt bei niedrigen Perfusionsdrücken bewirkt,
- stärker auf die Gefäße als auf das Myokard wirkt,
- den Sinus- und AV-Knoten in geringem Maße als das Myokard beeinflusst,
- die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur hemmt, womit es

schieden, so daß eine eingeschränkte Nierenfunktion keine Dosierungsprobleme mit sich bringt. Mit **Interaktionen** bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, Chinidin, Metoprolol, Terfenadin, Statinen und Digoxin ist zu rechnen, nicht jedoch unter Atenolol, Enalapril oder Theophyllin.

Bei den bisher durchgeführten **klinischen Studien** wurden ein dosisabhängiger blutdrucksenkender Effekt [2] sowie ein günstiger Effekt bei der stabilen Angina pectoris (ST-Streckensenkung, Nitratverbrauch, Belastungstests) nachgewiesen [3]. Auch die Dauer und Häufigkeit von stillen ischämischen Attacken wurden durch Mibefradil gesenkt. Über die Beeinflussung der Aktivität des Sinusknotens, nicht aber des AV-Knotens, wird die Herzfrequenz gesenkt, was sich auch auf die Ökonomisierung der Herzarbeit auswirkt. Die antihypertensive und antiischämische Wirkung nahm unter der einmaligen täglichen Gabe von 50, 100 oder 150 mg zu. Für die Therapie werden bisher nur die 50- und 100-mg-Tagesdosis wegen der zunehmenden Häufigkeit unerwünschter Wirkungen empfohlen. Hervorzuheben ist die über 24 Stunden anhaltende antihypertensive Wirkung von Mibefradil, die nur geringe zirkadiane Blutdruckschwankungen erkennen läßt, offensichtlich aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit [2]. Derzeit wird in einer international angelegten Studie (MACH I) die Wirksamkeit von Mibefradil bei der chronischen Herzinsuffizienz geprüft, deren Ergebnisse aber erst im Jahre 2002 verfügbar sein werden.

**Abbildung 1: Verteilung der Calcium-T- und L-Kanäle**



lich stark ausgeprägten vasodilatierenden Effekten, die im Falle des Nifedipin die plötzlich einsetzenden blutdrucksenkenden Effekte erklären, die auch noch Gegenregulationsmechanismen auslösen können, während die Wirkung von Mibefradil verzögert einsetzt und ohne Freisetzung von Katecholaminen einhergeht. Die in therapeutischen Dosen kaum nachweisbare negativ inotrope Wirkung von Mibefradil wird als besonderer Vorteil gegenüber Verapamil und Diltiazem gesehen.

**Wirkung:** Mibefradil, welches sich in seiner chemischen Struktur von allen bisher bekannten Calciumkanalblockern

- zur Rückbildung der hypertrophierten Aortenintima bei hypertensiven Versuchstieren kommt [1].

Die **pharmakokinetischen Eigenschaften** von Mibefradil sind wegen seiner hohen Bioverfügbarkeit (>90%) und der langen Eliminationshalbwertszeit (15 bis 22 Stunden) hervorzuheben, weil damit die *einmalige tägliche Gabe* von 50 bis 100 mg Mibefradil (bisher empfohlene Tagesdosis) ausreichend ist. Mibefradil wird zu einem großen Teil über das Cytochrom-P<sub>450</sub>-System abgebaut. Ein Teil wird auch hydrolytisch gespalten. Mibefradil wird überwiegend (¾) über die Galle und nur zu einem kleinen Teil (¼) über die Nieren ausge-

Als **unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)** ergaben sich aus den bisher nicht sehr umfangreichen Studien Kopfschmerz (7,5%), Beinödeme (5,1%), Flush (4,3%), Schwindel (4,1%), Herzklopfen (3,1%), Müdigkeit (2,9%) und Obstipation (1,8%) bei Beurteilung eines Patientengutes von 491 Hypertonikern [4]. Bei den vergleichsweise geprüften Stoffen Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin GITS traten z.B. Kopfschmerz und Beinödeme häufiger, Flush, Schwindel und Herzklopfen seltener auf [4]. Als kardiale unerwünschte

Wirkungen wurden AV-Blocks 1. Grades (bei 8,4% der Patienten unter 100 mg Mibefradil) sowie vorzeitige supraventrikuläre Kontraktionen (bei 4,6% der Patienten unter 100 mg Mibefradil) beobachtet.

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) liegen inzwischen mehrere Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von Mibefradil vor, darunter vier Verdachtsfälle einer Bradykardie nach Kombinationsbehandlung mit einem Betarezeptorenblocker (Carvedilol, Metoprolol, Propranolol).

Eine kombinierte Anwendung von Mibefradil mit Betablockern sollte – wie auch in den Fachinformationen ausdrücklich erwähnt – nur unter Vorsicht und in dem Wissen um die möglichen Wirkungen erfolgen, wobei eine engmaschige Überwachung der Patienten notwendig ist. Von einer Behandlung bei einer Ausgangsherzfrequenz von unter 55 Schlägen/Minute ist abzuraten.

Das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse kann durch die kombinierte Anwendung von Mibefradil mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine) wie Simvastatin oder Lovastatin erhöht sein. Diese UAW wird durch Wechselwirkungen am Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoenzym CYP 3A4 ausgelöst, indem der Abbau der Statine durch Mibefradil verzögert wird.

**Einschätzung:** Mit der Gruppe der T-Kanal-Blocker wurden neue Möglichkeiten für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefunden. Für die in der Zulassung angegebenen **Indikationen** essentielle Hypertonie und stabile Angina pectoris liegen mehrere kleine, aber solid durchgeführte Studien vor. Mit künftigen Untersuchungen muß die auf Tierexperimente sich stüt-

zende Behauptung gesichert werden, Mibefradil wirke weniger negativ inotrop und beeinflusse das Reizleitungssystem weniger als andere Calciumkanalblocker (Verapamil und Diltiazem). Diese günstigen Effekte müßten sich in einer signifikant geringeren Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen niederschlagen, weshalb bei der kommenden Anwendung in der ärztlichen Praxis darauf besonderes Augenmerk gelegt werden sollte. Von besonderem Interesse dürften weitere Belege für die wachstumshemmenden Eigenschaften auf das hypertrophierte Myokard oder die hypertrophierten Gefäße bei Hypertonikern sein.

### Literatur:

- [1] LÜSCHER TF, CLOZEL JP, NOLL G: Pharmacology of the calcium antagonist mibefradil. *J Hypertens* 15 (Suppl 3): S11–S18 (1997)
- [2] LACOURCIÈRE Y, POIRIER L, LEFEBRE J et al.: The anihypertensive efficacy of the novel calcium antagonist mibefradil in comparison with nifedipine GITS in moderate to severe hypertensives with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens* 10: 189–196 (1997)
- [3] BAKX ALM, van der Wall EE, Braun S et al.: Effects of the new calcium antagonist mibefradil (Ro 40–5967) on exercise duration in patients with chronic stable angina pectoris: A multicenter placebo-controlled study. *Am Heart J* 130: 748–757 (1995)
- [4] KOBRIN I, CHARLON V, LINDBERG E et al.: Safety of Mibefradil, a new once-a-day, selective T-type calcium channel antagonist. *Am J Cardiol* 80 (4B): 40C–46C (1997)

*Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteil  
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Klinische Pharmakologie Erfurt  
Nordhäuser Straße 78  
99089 Erfurt*

### FAZIT

Mibefradil bietet ein neuartiges Prinzip zur Behandlung der Hypertonie und Angina pectoris dar. Die Substanz hat eine Halbwertszeit von 15 bis 22 Stunden, so daß Phänomene, hervorgerufen durch rasches An- und Abfluten, nicht zu erwarten sind. Nach den bisherigen Studien fehlen Mibefradil die ausgeprägten negativ inotropen und den Herzrhythmus beeinflussenden Eigenschaften anderer Calciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem.

Die bradykardisierende Wirkung von Mibefradil darf nicht unterschätzt werden, insbesondere wenn die Substanz mit Betablockern oder mit Verapamil kombiniert wird. Gefährlich für den Patienten kann auch eine Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern sein.

Der therapeutische Wert von Mibefradil kann aufgrund der bisherigen Erfahrungen noch nicht hinreichend beurteilt werden, wird sich aber nicht zuletzt am Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und -wechselwirkungen messen lassen müssen, die es sorgfältig zu registrieren gilt. Derzeit sollte Mibefradil auch wegen seiner hohen Tagestherapiekosten als Arzneimittel der 2. Wahl denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, deren arterielle Hypertonie oder stabile Angina pectoris mit den bislang verfügbaren und bewährten Antihypertensiva nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte.

## Die preisgünstige Verordnung

### Metoclopramid

Die folgende Übersicht erlaubt einen Preisvergleich von Metoclopramid-haltigen Fertigarzneimitteln. Die aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider. Als Grundlage der berechneten Tagestherapiekosten wurde

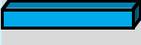
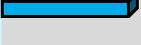
eine Gesamtdosis von 30 mg Metoclopramid, berechnet auf die Base, festgelegt.

Ausnahme: Für die hochdosierte Metoclopramid-Therapie bei Zytostatika-bedingter Übelkeit und Erbrechen wurde eine Tagesdosis von 500 mg Metoclopramid (Base) zugrunde gelegt.

Für die unterschiedlichen (in der Regel nur marginal abweichenden) Mengen von Metoclopramid pro abgeteilte Form bestehen unterschiedliche Festbeträge, was unseres Erachtens die Vergleichbarkeit der Fertigarzneimittel unnötig erschwert und nicht zur Transparenz beiträgt.

Packungspreis	Präparat	Tagestherapiekosten
<b>Tropfen, 3,6 mg/ml, 30 ml, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 5,07 DM</b>		
3,90	Metoclopramid AL Tropfen	1,08
3,98	Gastrotranquil® Tropfen Azupharma	1,11
4,00	MCP-beta Tropfen	1,11
4,20	MCP Hexal® Tropfen	1,17
4,50	MCP Stada® Lösung	1,25
4,84	DuraMCP® Tropfen	1,34
4,99	Paspertin® Tropfen Solvay	1,39
<b>Tropfen, 3,9 mg/ml, 30 ml, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 5,38 DM</b>		
4,15	MCP v.ct Tropfen	1,06
4,54	MCP-ratiopharm® Tropfen	1,16
<b>Tropfen, 5,05 mg/ml, 30 ml, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 6,64 DM</b>		
4,90	Metoclopramid Tropfen PB	0,97
<b>FB</b> 6,64	Gastrosil® Tropfen Heumann	1,31
<b>Suppositorien 20 mg, 5 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 7,23 DM</b>		
5,85	Gastronerton® Suppositorien Dolorgiet	1,76
<b>FB</b> 7,23	Gastrosil® 20 Suppositorien Heumann	2,17
<b>FB</b> 7,23	Paspertin® 20 mg Zäpfchen Solvay	2,17
<b>Tbl., Filmtbl., Kps., 8,9 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 16,10 DM</b>		
12,26	Metoclopramid AL 10 Tabletten	0,83
13,10	Gastrotranquil® Tabletten Azupharma	0,88
13,10	MCP Hexal® 10 Tabletten	0,88
13,10	MCP Stada® Tabletten	0,88
13,08	MCP-Isis® 10 mg Tabletten	0,88
13,06	Metoclopramid 10 PB Tabletten	0,88
16,07	DuraMCP® Tabletten	1,08
<b>FB</b> 16,10	Ceruca® 10 mg Tabletten Asta	1,09
<b>FB</b> 16,10	Gastronerton® Kapseln Dolorgiet	1,09
<b>FB</b> 16,10	Gastronerton® Tabletten Dolorgiet	1,09
<b>FB</b> 16,10	Gastrosil® Tabletten Heumann	1,09
<b>FB</b> 16,10	Metoclopramid Kapseln Dolorgiet	1,09
<b>FB</b> 16,10	Paspertin® Filmtabletten Solvay	1,09
<b>FB</b> 16,10	Paspertin® Kapseln Solvay	1,09

Quelle: Präparatenamen und Packungspreise laut ABDA-Datenbank (Stand: 1. Dezember 1997); alle Preisangaben in DM

Packungspreis	Präparat	Tagestherapiekosten
<b>Tbl., Filmtbl., Kps., 10 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 17,61 DM</b>		
13,17	MCP-ratiopharm® 10 Tabletten	 0,79
<b>Ret.-Kapseln mite, 13,4 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag 34,50 DM</b>		
FB 34,50	Gastrosil® retard mite Kapseln Heumann	 1,54
<b>Ret.-Kapseln, 17,8 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag 36,21 DM</b>		
FB 36,21	Paspertin® retard Kapseln Solvay	 1,22
<b>Ret.-Kapseln, 21,2 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 37,33 DM</b>		
31,80	Gastronerton® retard Kapseln Dolorgiet	 0,90
<b>Ret.-Kapseln, 25,4 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 38,50 DM</b>		
26,25	Metoclopramid AL retard Kapseln	 0,62
26,85	Gastrotranquil® retard Kapseln Azupharma	 0,63
29,97	MCP retard v.ct Kapseln	 0,71
32,23	MCP-ratiopharm® 30 Retard-Kapseln	 0,76
FB 38,50	Gastro-Timelets® Retard-Kapseln Temmler	 0,91
<b>Ret.-Kapseln, 26,7 mg, 50 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 38,84 DM</b>		
FB 38,84	Gastrosil® retard Kapseln Heumann	 0,87
<b>Ampullen, 8,9 mg, 10 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 11,11 DM</b>		
FB 11,11	Cerucal® 10 mg Ampullen Asta	 3,74
<b>Ampullen, 8,5 mg, 5 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 5,38 DM</b>		
4,63	MCP v.ct SF Ampullen	 3,27
4,76	MCP-ratiopharm® SF Ampullen	 3,36
<b>Ampullen, 8,9 mg, 5 Stück, Tagesdosis: 30 mg, Festbetrag: 5,57 DM</b>		
5,03	DuraMCP® Ampullen Durachemie	 3,39
5,05	MCP Hexal® injekt Ampullen	 3,40
5,35	Gastronerton® Ampullen Dolorgiet	 3,61
FB 5,57	Gastrosil® Ampullen Heumann	 3,76
FB 5,57	Paspertin® Ampullen Solvay	 3,76
<b>Ampullen, 42,31 mg, 5 Amp. à 10 ml, Festbetrag: 16,63 DM, Tagesdosis: 500 mg</b>		
14,70	MCP-ratiopharm® 50 SF Ampullen	 34,74
<b>Ampullen, 44,6 mg, 5 Amp. à 10 ml, Festbetrag: 17,24 DM, Tagesdosis: 500 mg</b>		
FB 17,24	Gastrosil® 50 Ampullen Heumann	 38,65
FB 17,24	Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen Solvay	 36,65

Quelle: Präparatenamen und Packungspreise laut ABDA-Datenbank (Stand: 1. Dezember 1997); alle Preisangaben in DM

## Kontrolle der Blutdrucktherapie durch konventionelle oder maschinelle Messung

Eine belgische Forschergruppe teilte 419 Hochdruck-Patienten randomisiert in zwei Gruppen auf. Bei der einen Gruppe wurde die Blutdruckbehandlung anhand konventioneller Messungen, bei der anderen mit Hilfe eines automatischen tragbaren Blutdruckmeßgerätes über 10 Tagesstunden gesteuert (CBP-Gruppe/ABP-Gruppe). Die Therapiedosis wurde stufenweise – soweit nötig – erhöht.

Es zeigte sich, daß bei mehr Patienten der ABP-Gruppe als der CBP-Gruppe die antihypertensive Therapie beendet werden konnte (26,3% vs. 7,3%,  $p < 0,001$ ). Bei ABP wurde deutlich seltener eine

Mehrfachbehandlung durchgeführt (27,2% vs. 42,7%,  $p < 0,001$ ). Die Ersparnis an Medikamentenkosten in der ABP-Gruppe wurde allerdings durch die höheren Kosten der maschinellen Blutdruckmessung aufgehoben.

Die Studie zeigt, daß die Blutdruckhöhe bei konventioneller Messung in der Praxis häufig überschätzt wird („Weißkitelhypertonie“). Der Artikel wird in einem Editorial kommentiert, in dem der Kommentator mit den Worten schließt, die Studie sei ein Schritt vorwärts, um *die Vorherrschaft der Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis aus dem Sattel zu heben*.

Merkwürdigerweise erwähnen weder die Autoren noch der Kommentator den leicht gangbaren Mittelweg, nämlich die maschinelle Blutdruckmessung mit einem nichttragbaren Gerät in einem ruhigen Raum der Praxis, eine Methode, mit der leichter und schneller wichtige Informationen gewonnen werden können. Die Blutdruck-Selbstmessung bietet keine ganz überzeugende Alternative, da sie durch Erwartungshaltung und Anspannung des Patienten oft um 20 bis 30 mm Hg überhöhte Werte liefert.

HÖ

### Literatur

STAESSEN, J.A. et al.: Antihypertensive Treatment Based on Conventional or Ambulatory Blood Pressure Measurement – A Randomized Controlled Trial, JAMA 278: 1065–1072 (1997)

## Bedroht ein wachsender Arzneimittelmarkt die Qualität der Arzneimittelverschreibung?

1995 wurde Schweden Mitglied der Europäischen Union (EU). Einer langen Tradition folgend, ließen die Überwachungsbehörden in Schweden nur solche pharmazeutischen Produkte zu, die sich im Vergleich zu den bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln als gleich gut oder besser darstellten. *In Deutschland dagegen werden Arzneimittel nach den Kriterien Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit zugelassen.*

In Schweden waren 3.000 Präparate – verglichen mit 10.000 in England und 70.000 in Deutschland – im Handel. Seit dem Eintritt Schwedens in die EU ist der Arzneimittelmarkt um 15% gewachsen.

### Ergebnisse

Wie eine Studie – durchgeführt mit 120 niedergelassenen Ärzten aus der Region

Stockholm – zeigt, nahm mit der steigenden Anzahl von zugelassenen Arzneimitteln auf dem schwedischen Markt auch die Zahl der Verschreibungen zu. Die höchsten Anteile betrafen dabei die Bereiche der kardiovaskulären Arzneimittel (ATC-Gruppe C) sowie der Antiinfektiva (ATC-Gruppe J).

### Anmerkung

Wie das schwedische Arzneimittelkomitee ist auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unabhängig von den Einflüssen der pharmazeutischen Industrie. Die AkdÄ hat bislang 8 von insgesamt rund 20 geplanten **Therapieempfehlungen** publiziert. Diese Therapieempfehlungen sind für die Ärzteschaft als Sonderhefte der „Arzneiverordnung in der Praxis“ (AVP) im Rahmen eines Abonnements zu bezie-

hen. Die Empfehlungen bieten für das jeweilige Indikationsgebiet – neben Hinweisen auf nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten – eine Übersicht der Wirkstoffe für eine rationale und rationelle Pharmakotherapie. Die AkdÄ ist überzeugt, daß bei konsequenter Einhaltung ihrer Therapieempfehlungen Kostenersparnisse im Arzneimittelbereich erzielt werden können.

KHM

### Quelle

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol. 6, Supp. 2, August 1997

### FAZIT

Um dem im Titel genannten Trend zu begegnen, muß nach Aussage der Autoren das nationale Arzneimittelkomitee seine Empfehlungen professionell vermarkten. Nur so kann eine hochqualifizierte Verschreibung bei einer limitierten Anzahl von gut dokumentierten Arzneimitteln erreicht werden.

# Keine klinische Wirksamkeit von Tocopherol und Betacaroten

Eine finnische Arbeitsgruppe ging der Frage nach, ob unter der Gabe von Tocopherol und Betacaroten, also einer Antioxidanzien-Therapie, Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit profitieren. Sie untersuchten 1862 rauchende

Männer zwischen 50 und 69 Jahren, die zuvor einen Herzinfarkt durchgemacht hatten. Die Studie war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. Die Ergebnisse zeigt (zusammengefaßt) die Tabelle:

	<b>Tocopherol</b>	<b>Tocopherol+ Caroten</b>	<b>Caroten</b>	<b>Placebo</b>
Patientenzahl	466	497	461	438
Zahl der koronaren Ereignisse	94	123	113	94
<b>relatives Risiko</b>	<b>0,94</b>	<b>1,14</b>	<b>1,11</b>	<b>1,00</b>
Zahl der tödlichen Herzinfarkte	54	67	74	39
<b>relatives Risiko</b>	<b>1,33</b>	<b>1,58</b>	<b>1,75</b>	<b>1,00</b>

Das relative Risiko, an einem koronaren Ereignis oder einem tödlichen Infarkt zu erkranken (bei Placebo definitionsgemäß 1,00), ist danach nicht reduziert. Da unter Betacaroten sogar eine Steigerung des relativen Risikos gefunden wurde, warnen die Autoren vor der Gabe solcher Präparate. Auch Tocopherol empfehlen sie bei der genannten Patientengruppe nicht. Die Rote Liste 1997 führt 9 Tocopherol-Präparate auf, von denen für eines auch als Indikation arteriosklerotisch bedingte Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße genannt ist. **HÖ**

## Literatur

RAPOLA, J.M. et al.: Randomised trial of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction, Lancet 349: 1715–1720 (1997)

# Arzneimittelverbrauch während der Schwangerschaft

In einer retrospektiven Studie wurden 1000 Frauen in Brasilien nach der Geburt des Kindes über ihren Arzneimittelverbrauch während der Schwangerschaft befragt. Dabei wurden folgende Daten erhoben:

- wieviele Arzneimittel?
- für welche Indikationen?
- verschreibungspflichtige Arzneimittel?
- Selbstmedikation?
- in welchem Trimenon?

Korrelationen mit Alter, Herkunft, Ausbildung und Berufstätigkeit sowie Anzahl der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen wurden untersucht.

## Ergebnisse

97% der Frauen hatten vorgeburtliche Vorsorge, 47,1% davon begannen damit

im 1. Trimenon. 94,6% der Patientinnen nahmen mindestens ein Medikament während der Schwangerschaft, der Durchschnitt lag bei 3 Medikamenten. 89% dieser Medikamente wurden verschrieben. 21,5% der Arzneimittel wurden im 1. Trimenon, 35,7% im 2. und 42,8% im 3. Trimenon eingenommen. Impfstoffe wurden nicht berücksichtigt. Die 5 häufigsten Arzneistoffe waren Butylscopolamin, Eisensulfat, Metamizol, Nystatin sowie Multivitaminpräparate.

## Anmerkung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird anlässlich des 22. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer in Köln am 31. Januar 1998 ein Symposium zum Thema „Medikamente und Schwanger-

schaft“ ausrichten. Nähere Informationen sind über die Geschäftsstelle der AkdÄ (Tel. 0221/4004-528) erhältlich oder können über den AID-Faxservice (Tel./Fax: 0221/4004-510 u. -511) abgerufen werden. **KHM**

## Quelle

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol. 6, Supp. 2, August 1997

## FAZIT

Das Wissen um den Medikamentenverbrauch während einer Schwangerschaft kann – so die Autoren – helfen, erzieherische Lernprogramme für die Patientinnen zu entwickeln und eine kontinuierliche Ausbildung des medizinischen Personals zu fördern.

# Chlamydia pneumoniae und koronare Herzkrankheit

Gupta et al. untersuchten 213 Männer mit überstandener Herzinfarkt. Sie fanden, daß bei Patienten mit negativem Titer gegen Chlamydia pneumoniae myokardiale Ereignisse im Beobachtungszeitraum (18 +/- 4 Monate) seltener auftraten als bei solchen mit niedrigem oder hohem Titer. Als „myokardiale

Ereignisse“ bezeichneten sie Tod, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt und die Indikation zur PTCA oder zur Bypassoperation. Die Gruppe mit hohen Chlamydien-Titern teilten die Autoren und gaben der Hälfte Azithromycin für drei oder sechs Tage (was offenbar keinen Unterschied machte). Hierdurch

konnte das Risiko eines myokardialen Ereignisses auf das der Gruppe mit negativen Chlamydien-Titern gesenkt werden.

Die Autoren versuchten, andere Faktoren wie Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen soweit wie möglich bei ihrer Auswertung zu berücksichtigen. Sie betonen, daß ihre Studie die erste Interventionsstudie sei, daß aber im Hinblick auf die relativ niedrige Zahl der Patienten weitere Studien erforderlich seien. HÖ

## 213 Patienten mit überstandener Herzinfarkt:

Gruppe	I	II	III	IV
Patientenzahl	59	74	40	40
Titer gegen Chlamydia pneumoniae	negativ	niedrig	hoch	hoch
Behandlung mit Azithromycin	nein	nein	nein	ja
Myokardiale Ereignisse	4 (7%)	11 (15%)	11 (28%)	3 (8%)

# Randomisierte Behandlung von koronarkranken Patienten mit Roxithromycin

Wie brandaktuell die Problematik der antibakteriellen Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist (s. Beitrag Gupta et al.), zeigt die im Lancet erschienene Arbeit von Gurfinkel et al. Die Autoren untersuchten 202 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die randomisiert für 30 Tage 150 mg Roxithromycin 2 x tägl. oral oder Placebo

bekamen. Im Gegensatz zu Gupta et al. unterteilten sie die Patienten nicht in solche mit hohem oder niedrigem Titer gegenüber Chlamydia pneumoniae. Ein erhöhter Titer (> 1/64) fand sich bei beiden Gruppen in knapp der Hälfte der Fälle. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle (vereinfacht).

Die Autoren wollen für ihr Ergebnis zwei Erklärungen gelten lassen:

- Roxithromycin unterdrückt infolge seiner antichlamydialen Aktivität die chronischen Infektionen.
- Roxithromycin führt aufgrund antiinflammatorischer Aktivitäten zu einer Abschwächung der bestehenden Entzündung in den atheromatösen Plaques, was zu einer Stabilisierung beiträgt.

Wie Gupta et al. schließen sie, daß weitere Untersuchungen mit größeren Zahlen erforderlich sind. HÖ

	Placebo	Roxithromycin
Patientenzahl	93	93
wiederholte Angina pectoris-Anfälle	5	1
Herzinfarkt	2	0
Tod	2	0
Tod im erneuten Infarkt*	4	0
erneute schwere Angina, erneuter Infarkt; Tod**	9	1

## Literatur

GURFINKEL, E. et al.: Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. Lancet 350: 404–407 (1997)

\* von den Autoren als „doppelter Endpunkt“ bezeichnet

\*\* von den Autoren als „dreifacher Endpunkt“ bezeichnet