



Als Anfang dieses Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.



Impressum

Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);
Prof. Dr. med. K.-O. Haustein;
Prof. Dr. med. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
R. Bartscherer; S. Beulke, PTA

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 -521/-525
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
e-mail: akdae@t-online.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Krahlkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11 / 905 35 86, Telefax: 02 11 / 905 36 36
Druck: Meinke GmbH, Düsseldorf

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. 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.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2000

Editorial

Wer soll das bezahlen? Seite 2

Therapie aktuell

Die Behandlung der Vaginalmykose Seite 2

Medikamentöse Therapie der postherpetischen Neuralgie Seite 4

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Ribavirin Seite 6

Trimethoprim bei Harnwegsinfektionen Seite 7

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Warn-Signale Seite 8

Arzneimittelinteraktionen bei der Therapie mit Statinen Seite 9

Persistierende Gesichtsfeldeinengung unter Vigabatrin Seite 10

Antidepressiva und obere gastrointestinale Blutung Seite 11

Myokarditis und Kardiomyopathie im Zusammenhang mit Clozapin Seite 12

Akute myokardiale Ischämie unter Venlafaxin Seite 12

Die preisgünstige Verordnung

Bezafibrat/Fenofibrat Seite 13

Aus der Praxis – Für die Praxis

Der besondere Fall Seite 14

Zitate

Orale oder intravenöse Antibiotikatherapie bei neutropenischen Patienten? Seite 14

Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen einer ASS-, Warfarin- und Heparintherapie zur Sekundärprophylaxe zerebraler Ereignisse Seite 15

Alendronat zur Prävention von Frakturen bei Frauen über 54 Seite 15

Nutzen einer aggressiven Lipidsenkungstherapie bei stabiler Angina pectoris Seite 16

Effektivität einer Intervallbehandlung von Refluxbeschwerden mit Omeprazol oder Ranitidin Seite 17

Die Behandlung des MALT-Lymphoms mit einer Helicobacter-Eradikationstherapie Seite 17

Dalteparin (niedermolekulares Heparin) zur Langzeitbehandlung der instabilen Angina? Seite 18

Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Ursodeoxycholsäure bei primärer biliärer Zirrhose Seite 18

ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten? Seite 19

Der Effekt von Vitamin C auf die Inzidenz der Algodystrophie bei Handgelenksfrakturen Seite 19

Amiodaron bei der Reanimation von Patienten mit prähospitalen Herzstillstand Seite 20

Profitieren Patienten über 80 Jahre von einer antihypertensiven Behandlung? Seite 21

Rekombinantes Leptin – die Wunderwaffe gegen Adipositas? Seite 21

... was uns sonst noch auffiel

Blutzucker verletzungsfrei messen: Das Blutzucker-Anzeigesystem GlucoWatch® Seite 22

Bettruhe – in vielen Fällen eher nachteilig Seite 22

Wirksamkeit von Thalidomid in der Behandlung des refraktären multiplen Myeloms Seite 23

Saccharomyces boulardii bei Antibiotika-induzierten Durchfällen? Seite 23

Wer soll das bezahlen?

In Arzneiverordnung in der Praxis veröffentlichten wir regelmäßig Beiträge über arzneitherapeutische Innovationen, deren Anwendung oft mit erheblichen Kosten verbunden ist. So berichteten wir beispielsweise in AVP 4/1999 über die Behandlung der Hepatitis C, die bis zu DM 10.000 im halben Jahr kosten kann. Bei der künftigen Behandlung der Multiplen Sklerose gehen die Tagestherapiekosten in astronomische Höhen.

Erythropoietin (Epoetin) wird neuerdings auch bei tumorbedingter und Zytostatika-induzierter Anämie eingesetzt. Schon heute verbraucht Erythropoietin in nephrologischen Kliniken das halbe Arzneimittelbudget. Wirksame Mittel zur Behandlung von Granulozytopenien (z.B. Neupogen®) und bald auch der Thrombozytopenien stehen zur Verfügung und kosten ein Vermögen. Vielleicht gibt es bald rekombinantes Leptin zur Behandlung der Adipositas, das sicher nicht billig sein wird. Bei den genannten Beispielen handelt es sich durchaus um wertvolle, u.U. sogar lebensrettende Arzneimittel.

Bei der Frage nach der Finanzierung sollten wir Ärzte unseren politischen Vertretern immer wieder klar machen, dass die Entscheidung, für wen solche Therapien bezahlbar sind und für wen nicht, keine ärztliche sein kann. Um es

deutlich zu sagen: Für die Umverteilung der Gelder sind in unserer Gesellschaft die Politiker verantwortlich, nicht die Ärzte. So wenig, wie ein Internist neurochirurgische Operationen durchführen kann, so wenig können Mediziner den Job der Politiker betreiben, nämlich die Allokation von finanziellen Mitteln. Wem wir also eine solche teure Therapie zukommen lassen sollen, muss dort entschieden werden.

Natürlich müssen wir Ärzte feststellen, ob eine bestimmte (sehr teure) Therapie sinnvoll und zweckmäßig und bei dem betreffenden Patienten (bei Anlegung strenger Maßstäbe) indiziert ist. Hierzu könnte man fordern, dass zwei von einander unabhängige Spezialisten entscheiden, ob z.B. ein an Hepatitis C erkrankter Patient mit der teuren Kombination Interferon/Ribavirin behandelt werden sollte oder nicht. Wenn diese beiden Ärzte aus medizinischer Sicht entscheiden, dass diese Therapie indiziert ist, muss die weitere Entscheidung der Finanzierbarkeit von nichtärztlicher Seite getroffen werden.

Politik und Ärzteschaft können und sollten freilich die Frage virulent halten, mit welcher Rechtfertigung sich die Pharmaindustrie ihre Neuerungen derart teuer bezahlen lässt. Der zunehmende Druck der Aktionäre und die durch die Globali-

sierung politisch kaum noch zu regulierende Macht der Großkonzerne konterkarieren die gerne beschworene Solidarität der Partner im Gesundheitswesen.

Ein Weg in eine Sackgasse wäre sicherlich, bestimmte, auch mit medizinischen Laien besetzte Ethik-Kommissionen zu berufen, die über die Aufnahme einer solchen Therapie entscheiden. Derartige Versuche wurden im Anfangsstadium der Hämodialysebehandlung in den sechziger Jahren unternommen. Dabei wurde die Erfahrung gemacht, dass sich stets alle für eine Behandlung aussprachen, aber die Frage, wie denn die dafür notwendigen Dialyse-Plätze geschaffen werden können, weiter dem Arzt überließen.

Bei den neuen und immens teuren Therapien kann es nur einen Weg geben: Die Ärzte sagen, ob und warum eine Behandlung indiziert ist, die politisch Verantwortlichen müssen entscheiden, woher das Geld zur Finanzierung kommt, oder aber offen bekennen, dass unsere Gesellschaft die Mittel hierfür nicht aufbringen kann oder will.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler
2. Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

Therapie aktuell

Die Behandlung der Vaginalmykose

Pilzinfektionen gehören zu den häufigsten Ursachen einer Entzündung im Genitalbereich der Frau. Meistens ist der Erreger ein Hefepilz, allen voran *Candida albicans*. Infektionen durch Fadenpilze, z.B. *Trichophyton rubrum*, treten al-

lenfalls im perivulvären Bereich gelegentlich einmal auf.

Selbst bei starker Entzündungsreaktion mit massenhaft Pilzelementen bei der Frau klagt der männliche Sexualpartner nur in

wenigen Fällen ebenfalls über Beschwerden. Dass Frauen während der Geschlechtsreife häufig von Pilzinfektionen befallen werden, liegt an der Besonderheit des weiblichen Genitales und vor allem an den Estrogenen, die in dieser Zeit gebildet werden. Sie schaffen ein glykogen- und glukosereiches Milieu in der Vagina, was den Pilzen ein hervorragendes Wachstum ermöglicht.

Eine Therapie ist nur erforderlich bei Beschwerden und in der Schwangerschaft. Bei etwa 15% der Frauen lässt sich *Candida albicans* in geringer Konzentration auch ohne Beschwerden aus dem Genitalbereich isolieren. *Candida glabrata* und seltener *Saccharomyces cerevisiae* stellen eher Kolonisationspilze dar und sind nicht behandlungsbedürftig.

Die Therapie stellt heute bei der unkomplizierten, gelegentlich auftretenden Infektion kein Problem dar, da eine Fülle von wirksamen Antimykotika sowohl für die lokale als auch die systemische Behandlung zur Verfügung stehen. Resistenzen spielen bei der Therapie von Pilzinfektionen im Genitalbereich so gut wie keine Rolle. Der Trend geht zur Kurzzeittherapie von 1–3 Tagen, die bei höherer Wirkstoffkonzentration gut wirksam ist.

Ein Problem bleibt dagegen die rezidivierende Candidose (> 4 x pro Jahr), unter der manche Patientinnen sehr leiden. Hier gilt es nach Ursachen und Risiken zu suchen. Ein Diabetes mellitus ist dabei eher selten und allenfalls bei der älteren Frau durch das erhöhte Zuckergebot ein Wachstumsfaktor für vorhandene Pilze. Ovulationshemmer spielen entgegen einer weitverbreiteten Meinung keine besondere Rolle. Auch die Besiedlung des Darmes mit Hefen wird hierbei überschätzt.

Die richtige Hautpflege im anogenitalen Bereich, die Mituntersuchung und Therapie des meist symptomlosen Partners und die gelegentlich prophylaktische Gabe eines oralen Antimykotikums bringen bei der rezidivierenden Candidose den größten Erfolg.

Antimykotika

Folgende Antimykotika, die alle an verschiedenen Stellen der Ergosterolsynthese der Zellmembran angreifen, stehen zur Verfügung:

● Polyene

Die beiden wichtigsten Vertreter hier sind *Nystatin* (z. B. Candio-Hermal®, Moronal® u. a.) und *Natamycin* (Pimafucin®). Die Therapiedauer beträgt 7–14 Tage. Sie werden nicht über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen, weshalb

sie auch zur Mund- und Darmsanierung eingesetzt werden.

● Azole/Imidazolderivate

Ihre Wirkung auf Pilze ist etwas stärker, sodass sie auch zur Einmaltherapie bei höherer Konzentration verwendet werden können. Außerdem ist ihr Wirkungsspektrum breiter, d. h. sie haben auch eine Wirkung auf einige Bakterienarten und Dermatophyten. Die wichtigsten Substanzen sind *Clotrimazol* (z. B. Antifungal®, Canesten®, Canifug®, Kade-fungin® u. a.), *Miconazol* (Gyno-Daktar®, Fungur® M, Gyno-Monistat®), *Econazol* (Epi-Pevaryl®, Gyno-Pevaryl®).

● Triazole

Sie sind systemisch wirksam und liegen zur oralen und parenteralen Applikation vor. *Fluconazol* (Fungata® [für die gynäkologische Anwendung], Diflucan®) ist besonders wirksam bei Hefen und wasserlöslich. Standardtherapie bei der Genitalmykose ist die einmalige Gabe von 150 mg.

Itraconazol (Siros® [für die gynäkologische Anwendung], Sempera®) ist auch gegen Dermatophyten wirksam und lipidlöslich. Standardtherapie bei der Genitalmykose ist die Gabe von 2 x 200 mg an einem Tag.

Behandlungsformen

Die **Lokalbehandlung** hat den Vorteil, dass nur dort behandelt wird, wo die Infektion auch abläuft. Nachteil ist dabei jedoch, dass bei unzureichender Applikation – das gilt ganz besonders für den oberen vaginalen Bereich oder auch für den Vulva- und Perianalbereich – nicht alle betroffenen Stellen mit der Substanz in Kontakt kommen.

Für *Nystatin* wird eine längere Therapiedauer von 12 Tagen empfohlen.

Clotrimazol steht sowohl zur Einmaltherapie als auch zur 3- und 6-Tage-Therapie zur Verfügung. Die Einzeldosis bei der Einmalgabe enthält 500 mg, bei der 3-Tage-Therapie 200 mg und bei der 6-Tage-Therapie nur 100 mg Wirksubstanz.

Bei der Lokaltherapie sollte einer kombinierten Therapie mit vaginalen Ovula oder Tabletten zusammen mit einer Cremebe-

handlung des äußeren Genitalbereichs, insbesondere des Dammbereichs, der Vorzug gegeben werden, da in der Regel beides betroffen ist und Pilze meist den Weg vom Perianalbereich über die Vulva in die Vagina nehmen.

Die **orale Therapie** hat den Vorteil der leichteren Applikation und dass sie auch während der Menstruation durchgeführt werden kann. Bei *Fluconazol* wird nur eine einzige Tablette eingenommen, bei *Itraconazol* zweimal eine Tablette an einem Tag. Aus Vorsichtsgründen sollten beide Substanzen, obwohl kein Hinweis für Teratogenität besteht, wegen geringer Erfahrungen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Die Heilungsraten der verschiedenen Therapieformen sind mit 80–95% vergleichbar hoch. Die 3-Tage-Therapie hat sich weitgehend durchgesetzt, auch aus psychologischen Gründen, da die Entzündungsreaktion und somit die Beschwerden meist nach 3 Tagen verschwunden sind. Resistenzen bei *Candida albicans* gibt es nicht gegen Nystatin, und auch bei Azolen und Triazolen sind sie bei Immunkompetenten eine Rarität. Bei *Candida krusei*, der nur selten eine Candidose im Genitalbereich verursacht, ist Fluconazol unwirksam.

Literatur

1. Mendling W: Vaginose, Vaginitis und Zervizitis. Springer, 1996.
2. Petersen EE: Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, 1997.

*Prof. Dr. med. Eiko E. Petersen
Universitäts-Frauenklinik Freiburg
Sektion Gynäkologische Infektiologie
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Kuhn, Göttingen.

FAZIT

Pilzinfektionen im Genitalbereich werden nahezu ausschließlich durch *Candida albicans* ausgelöst. Sie stellen Lästigkeiten dar, die gut lokal oder auch oral behandelt werden können.

Medikamentöse Therapie der postherpetischen Neuralgie

Einführung

Es gibt mittlerweile gute Gründe anzunehmen, dass eine frühzeitige Therapie des Herpes zoster mit Virustatika, die beim Auftreten der Effloreszenzen beginnt, eine anschließende postherpetische Neuralgie verhindert. Dennoch bleibt die Therapie der postherpetischen Neuralgie ein Problem. Inzwischen liegen Daten vor, die eine auf Evidenz basierende rationale Pharmakotherapie möglich erscheinen lassen.

Trizyklische Antidepressiva (Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren; NSMRI)

Amitriptylin wird als Medikament der 1. Wahl in Standardwerken genannt. Dabei

werden mittlere Dosen von ca. 75 mg/d empfohlen. Eine Metaanalyse von Dezember 1999 zeigt jedoch, dass zwar Amitriptylin in mehreren kontrollierten Studien Placebo überlegen ist, dass aber die Zahl der zu behandelnden Patienten (number needed to treat, NNT) für die stärker noradrenerg wirkende Substanz **Desipramin** niedriger liegt. Allerdings liegen die Zahlen vergleichsweise dicht beieinander (1,9 bis 2,4), sodass beide Substanzen und vermutlich eine Reihe weiterer Antidepressiva in einer mittleren Tagesdosis für die Therapie der postherpetischen Neuralgie empfohlen werden können. Es ist zu beachten, dass Trizyklika bei den betroffenen vorwiegend älteren Menschen kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben können (regel-

mäßige Kontrolle des EKG, des Blutdrucks und evtl. des Serumspiegels!).

Antikonvulsiva

Carbamazepin gilt als Mittel der 1. Wahl bei klassischen Gesichtsnervenschmerzen wie der Trigeminusneuralgie, ist jedoch bei der postherpetischen Neuralgie nicht gut untersucht. Obwohl kontrollierte Studien fehlen, gilt es dort als Mittel der 2. Wahl. Dies basiert auf klinischer Erfahrung und einem Analogieschluss zur Trigeminusneuralgie. Carbamazepin muss in antiepileptisch wirksamen Dosierungen eingesetzt werden, d.h. 800–1200 mg/d, gelegentlich auch bis 1600 mg/d. Bei Überdosierung führt Carbamazepin zu Müdigkeit, Benom-

Tabelle 1:
Wirksame Substanzen in der Therapie der postherpetischen Neuralgie

Wirkstoff	Handelsname (Auswahl)	Empfohlene Tagesdosis (mg)	Number Needed to Treat (NNT) ¹⁾	Relevante Nebenwirkungen	Tagestherapiekosten bei empfohlener Höchstdosis (DM)	Besonderheiten
Desipramin	Pertofran	50–75	ca. 1,9	Mundtrockenheit, Akkumulationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Herzrhythmusstörungen	1,52	EKG-Kontrolle, langsam eindosieren
Amitriptylin	Amineurin, Novoprotect, Saroten, Syneudon	50–75	ca. 2,4	Mundtrockenheit, Akkumulationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Herzrhythmusstörungen	0,61–0,74	EKG-Kontrolle, langsam eindosieren
Gabapentin	Neurontin	1000–3600	3,2	Müdigkeit, in seltenen Fällen Ödeme	ca. 20	eindosieren
Carbamazepin	Carbium, Finlepsin, Fokalepsin, Sirtal, Tegretal, Timonil	800–1200	unbekannt	Müdigkeit, Benommenheit, Ataxie, Augenbewegungsstörungen, Schwindel, in seltenen Fällen Blutbildveränderungen	1,96–2,44	Spiegelkontrolle, Blutbildkontrolle, langsam eindosieren
Tramadol	Tramal, Tramagetic, Tramundin	200–400	unbekannt	Müdigkeit, Schwindel, Atemdepression, kognitive Beeinträchtigung, Obstipation	2,86–6,23	
Oxycodon	Oxigesic	40–80	> 2,5	Müdigkeit, Schwindel, Atemdepression, kognitive Beeinträchtigung, Obstipation	16,36	BtM-Rezept, Vorsicht bei älteren Patienten
Capsaicin		nicht bestimmbar	5,3	Lokale Schmerzen		0,075%ige Creme vom Apotheker herstellen lassen, 4x tägl. lokal anwenden

¹⁾Nur bei Substanzen, die placebokontrolliert getestet wurden, können Numbers Needed to Treat (NNT) angegeben werden, das heißt die Zahl von Patienten, die behandelt werden muss, um eine Schmerzreduktion über 50% gegenüber Placebo zu erhalten. Für Gabapentin, Oxycodon und Capsaicin existiert jeweils eine Studie, für trizyklische Antidepressiva gibt es mehrere. Die Zahlen über NNT stammen aus der neuen Metaanalyse von Sindrup und Jensen.

menheit, zerebellären Störungen wie Schwindel, Nystagmus, AV- oder SA-Blockierungen und Gangunsicherheit. Der Carbamazepin-Spiegel kann im Serum bestimmt werden.

Gabapentin, ein neues Antikonvulsivum, ist mit gutem Erfolg in einer doppelblinden Studie bei der postherpetischen Neuralgie eingesetzt worden. Dieses Antikonvulsivum wird zunehmend in der Schmerztherapie – erfolgreich auch bei der diabetischen Polyneuropathie – eingesetzt, sodass eine weitere doppelblinde Studie zur postherpetischen Neuralgie gegenwärtig läuft. Gabapentin muss – ebenso wie die beiden vorgenannten Substanzen – aufdosiert werden, jedoch wird es in der Regel von den älteren Patienten gut vertragen. Um eine Schmerzreduktion von 50% zu erreichen, sind in der Regel Tagesdosen von 1000–3600 mg notwendig. Ein Vorteil von Gabapentin könnte in seiner guten Verträglichkeit liegen, der Nachteil besteht in den hohen Tagestherapiekosten.

Opioide

Tramadol besitzt den Vorteil, nicht unter das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) zu fallen. Die Datenlage für diesen Wirkstoff ist jedoch für die genannte Indikation schlecht; es gibt nur eine Studie, die die Wirksamkeit von Tramadol bzw. einer Kombinationstherapie aus trizyklischen Antidepressiva und einem Neurolepti-

kum untersucht und eine vergleichbare Effektivität findet. Eine Abschätzung, wie viele Patienten zu behandeln sind, um einen sicheren Effekt zu erhalten (NNT), existiert jedoch nicht. Der Einsatz von Tramadol in der Therapie der postherpetischen Neuralgie erfolgt im Analogieschluss zur Wirksamkeit anderer Opiode wie Oxycodon.

Oxycodon hat ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei der postherpetischen Neuralgie, muss jedoch insofern als Reservemedikament gelten, da es zum Teil als Zusatzmedikation bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva untersucht wurde. Außerdem unterliegt Oxycodon der BtMVV. Die Nebenwirkungen entsprechen den typischen für die Gruppe der Opiode.

Lokale Therapie

Capsaicin hat in einer kontrollierten Studie seine Überlegenheit gegenüber Placebo bewiesen. Der Vorteil der lokalen Applikation besteht im Fehlen systemischer Nebenwirkungen. Capsaicin führt zu einer initialen Verstärkung der Schmerzen, bis die schmerzleitenden C-Fasern degenerieren. Die Substanz muss 4-mal pro Tag lokal angewendet werden, was die Praktikabilität erheblich einschränkt. Das Gleiche gilt für **Lidocain**-Salbe, die ebenfalls mehrmals täglich lokal angewendet werden kann. Ähnlich effektiv ist nach einer jüngeren Arbeit lokal aufgetragene **Acetylsalicylsäure** (Rezepturaznei).

Literatur

1. Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 1998.
2. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389–400.
Dr. med. Guy Arnold
Universitätsklinikum Charité
Medizinische Fakultät der
Humboldt-Universität
Neurologische Klinik
Schumannstr. 20/21, 10098 Berlin
Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt.

FAZIT

Für eine rationale Pharmakotherapie der postherpetischen Neuralgie stehen heutzutage mehrere Arzneimittel zur Verfügung. Trizyklische Antidepressiva scheinen die höchste Effektivität zu haben, wobei Desipramin etwas günstiger als Amitriptylin zu beurteilen ist. Anstelle des nicht gut untersuchten Antikonvulsivums Carbamazepin sollte heute wegen der besseren Verträglichkeit Gabapentin stehen. Bei starken Schmerzen wird man aus pragmatischen Gründen mit dem Opioid Tramadol beginnen. Schließlich besteht die Möglichkeit, als Reservemedikation Substanzen lokal zu applizieren.

Erratum

In AVP 1/2000 wurde das Antibiotikum Moxifloxacin unter dem Titel „– ein neues Fluorchinolone der 4. Generation“ vorgestellt. Diese Bezeichnung ist nicht korrekt. Vielmehr war gemeint, dass es sich bei Moxifloxacin um ein **Fluorchinolone der Gruppe IV** entsprechend der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft vorgenommenen Einteilung handelt. Zur Gruppe IV gehören Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger sowie gegen

Anaerobier (siehe auch AVP 4/1999: Fluorchinolone – wo sind sie indiziert, wo nicht). Wir bedauern das Versehen.

Red

Hinweis

Die in AVP enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig geprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr überneh-

men können, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.

Die in AVP enthaltenen Preisangaben wurden sorgfältig recherchiert und überprüft (Quelle: Lauer-Taxe). Für die Richtigkeit der Angaben können wir jedoch ebenfalls keine Gewähr übernehmen.

Ribavirin

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Eine Therapie mit der Kombination Ribavirin/Interferon-alfa führt bei 45% der Patienten zu einer dauerhaften Elimination des Hepatitis C-Virus im Vergleich zu 15% bei alleiniger Interferon-Gabe. Die Kombination ist heute Standard bei nicht vorbehandelten Patienten und Rückfallpatienten mit Hepatitis C in der Dosis von 3-mal 3 Mio. I.E. Interferon alfa-2b pro Woche plus 1,0 g (< 75 kg Körpergewicht) bzw. 1,2 g (> 75 kg) Ribavirin pro Tag. Keine guten Erfolge hat die Kombination bei primären Therapieversagern einer Interferon-Therapie. Die wesentliche unerwünschte Wirkung von Ribavirin ist eine hämolytische Anämie, die gelegentlich eine Dosisreduktion erfordert oder zum Absetzen zwingt.

Indikation

Ribavirin (Rebetol®) wird in Kombination mit Interferon alfa-2b (Intron A®) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C nach histologischem Nachweis empfohlen. Die Dauer der Behandlung kann bei niedrigem Risiko (Genotyp 2 und 3, Viruslast < 2 Millionen) auf 6 Monate begrenzt werden, wenn die HCV-RNA nach 3 Monaten bereits negativ ist. Andere Patienten sollen 12 Monate behandelt werden. Für Rückfall-Patienten mit günstigem Risikoprofil wird die Behandlung auf 6, bei ungünstigem Risikoprofil zur Sicherheit auf 12 Monate festgelegt. Bei Non-Respondern nach 6 Monaten wird ein Abbruch der Therapie empfohlen.

Wirkung

Das Guanosinanalogen Ribavirin besitzt direkte virustatische Wirkungen gegen einige RNA- und DNA-Viren über eine in vitro nachgewiesene intrazelluläre Phosphorylierung. Damit kommt es zur verminderten Bildung von Guanosinnukleotiden und zur Hem-

mung einer RNA-Polymerase mit der Folge der unterdrückten Virusreplikation. Eine Monotherapie mit Ribavirin gegen Hepatitis C-Viren ist wirkungslos. Bisher ist nicht geklärt, wodurch die Kombination von Ribavirin plus Interferon zu der klinisch beobachteten Wirksamkeit führt.

Wirksamkeit

Bei bisher nicht vorbehandelten (naiven) Hepatitis C-Patienten zeigen die Daten aus 5 Studien nach 24 Wochen Behandlung mit Ribavirin (1000–1200 mg/d) plus Interferon alfa-2b (3 x 3 Mio I.E./Woche) eine dauerhafte (> 6 Monate nach Therapieende) Viruselimination von 33% (Kombination) versus 6% (Interferon-Monotherapie). Nach 48 Wochen war die Kombinationstherapie der Monotherapie mit 41% gegenüber 16% überlegen (1). Bei den ungünstigen Genotypen 1a und 1b sowie bei Patienten mit einer Viruslast > 2 Millionen Kopien/ml Serum ist die einjährige Therapie einer halbjährigen signifikant überlegen, während bei Genotyp 2 und 3 sowie einer Viruslast < 2 Millionen eine 6-monatige Therapie ausreicht (1).

Bei Rückfallpatienten (Relaps) nach zunächst erfolgreicher Interferon-Monotherapie führte eine erneute Interferon-Therapie über 6 Monate nur bei 5% zu einer dauerhaften Viruselimination, eine Kombinationstherapie mit Ribavirin aber bei 49% der Patienten zum Erfolg (2). Die hohe Wirksamkeit bei Relapspatienten betrifft auch – in etwas geringerem Maße – die Risikogruppen (Genotyp 1a, 1b und Viruslast > 2 Millionen/ml).

Patienten, die primär nicht auf eine Interferon-Therapie angesprochen haben (Non-Responder), zeigen auch unter der Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b und Ribavirin nur eine geringe dauerhafte Viruselimination von etwa 10% (3).

Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen: Typische UAW von **Ribavirin** sind Dyspnoe, Husten, Schlafstörungen und Exantheme. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei bis zu 16% der behandelten Patienten beschrieben. Kontrolliert werden muss die Neigung zur hämolytischen Anämie mit Anstieg von Bilirubin und Harnsäure. Das Maximum des Hb-Abfalls wird meist nach 4–8 Wochen erreicht. Bei Hb-Werten < 11 g/dl sollte die Ribavirin-Dosis um 400 mg, bei 10 g/dl auf 50% der Ausgangsdosis reduziert werden (4).

Bekannte UAW von **Interferon-alfa** sind grippeähnliche Symptome mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Haarausfall, depressiver Verstimmung mit Suizidneigung und Schlafstörungen. In seltenen Fällen treten Autoimmunerkrankungen neu oder in veränderter Form auf, ebenso ein Abfall der Thrombozyten, Leukozyten, in geringem Umfang auch des Hämoglobins.

Kontraindikationen: Schwere Herzerkrankungen, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 50 ml/min), schwere Depressionen, Suizidabsichten, schwere Leberfunktionsstörungen, anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankungen, therapeutisch nicht zu beherrschende Schilddrüsenerkrankungen. Wegen des in Tierexperimenten deutlichen teratogenen und embryotoxischen Risikos von Ribavirin, das für die Anwendung beim Menschen als relevant bewertet werden muss, sollte eine wirksame Schwangerschaftsverhütung während der Therapie und bis zu 4 Monate (bei weiblichen Patienten) bzw. 7 Monate (bei männlichen Patienten) nach Behandlungsende durchgeführt werden.

Begleitbehandlung: Unter der Behandlung mit Zidovudin und Stavudin bei einer gleichzeitig bestehenden HIV-Infektion kann es in Gegenwart von Ribavirin zu einer verminderten Phosphorylierung beider Virustatika kommen, die in der Folge zu einer HIV-Plasmavirämie führt. Die Kombination ist aus diesen Gründen zu überdenken.

Kosten

Durch die nicht nachzuvollziehende Preisgestaltung für Ribavirin durch den Hersteller liegt der Preis pro Behandlungstag bei etwa DM 90. Das ist das 45-fache der Wirkstoffkosten auf dem freien Markt. Damit ist der hohe Verkaufspreis nicht zu rechtfertigen. Argumente der Hersteller, die Kosten einer nicht behandelten Hepatitis C seien noch höher, sind als unsensibel zurückzuweisen. Würde nur ein Fünftel der in Deutschland an Hepatitis C erkrankten 500.000 Patienten mit der Kombination Interferon/Ribavirin behandelt, würden sich in einem

Jahr die Kosten dafür auf 16 Milliarden DM belaufen. Die Folge ist, dass zahlreiche Hepatitis C-Patienten nicht oder unzureichend behandelt werden. Als Alternative können ausländische Ribavirin-Präparate genutzt werden, die bis zu 80 % billiger sind.

Literatur

1. Poynard T, Marcellin P, Lee S et al.: Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–1432.
2. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al.: Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–1499.
3. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L et al.: Ribavirin enhances the efficacy but

not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 1997; 26: 961–966.

4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al.: Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492.

*Prof. Dr. med. Roland Gugler
Klinikum der Stadt Karlsruhe
I. Medizinische Klinik
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe*

*Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteil
Institut für Nikotinforschung
und Raucherentwöhnung
Johannesstraße 85/87, 99084 Erfurt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. G. Kreutz, Berlin, und Herrn Prof. Dr. med. G. Gerken, Essen.

Trimethoprim bei Harnwegsinfektionen

ZUSAMMENFASSENDER BEWERTUNG

Trimethoprim als Monosubstanz ist ein bewährtes Harnwegstherapeutikum. Die notwendigen Hemmkonzentrationen der maßgeblichen Erreger (vor allem *E. coli*) werden im Urin deutlich überschritten. Die klinische und bakteriologische Wirksamkeit bei Harnwegsinfekten entspricht der von Sulfonamid-Kombipräparaten vom Cotrimoxazol-Typ. Bei Harnwegsinfektionen ist Trimethoprim allein aktiv. Die Verwendung der Sulfonamidkomponente ist aufgrund des fehlenden Beitrags zur Wirksamkeit, aber auch wegen teils

schwerwiegender Nebenwirkungen nicht angezeigt. Für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau genügt in der Regel eine Einmalgabe von 200 mg, mehr als zwei weitere Dosen von je 200 mg im Abstand von 12 Stunden sollten nicht gegeben werden. In der Reinfektionsprophylaxe haben sich 50 mg abends bewährt. Trimethoprim ist preisgünstig. Sollte die Therapie nicht ansprechen, weist dies auf komplizierende Faktoren hin. Weitere Diagnostik ist dann angezeigt.

Wirkung

Gegen grampositive und gramnegative Bakterien, insbesondere auch die Leitkeime der unkomplizierten Harnwegsinfektion: *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Die Substanz hemmt bei empfindlichen Erregern spezifisch die Bildung der Tetrahydrofolsäure. Da-

durch wird die Synthese von Thymin und Purinen unterbunden, die zur Zellteilung benötigt werden. Die Spezifität der Trimethoprim-Wirkung beruht dabei auf einer hohen Affinität zur bakteriellen Dihydrofolsäurereductase, während die Hemmung des entsprechenden menschlichen Enzyms um mehrere Zehnerpotenzen schwächer ausgeprägt ist.

Klinische Studien

Sowohl bei der Therapie akuter Harnwegsinfektionen als auch in der Langzeitprophylaxe leistet Co-trimoxazol nicht mehr als Trimethoprim allein. Diese klinische Äquivalenz zeigt, dass bei Harnwegsinfektionen der synergistische Effekt zwischen den Kombinationspartnern offenbar keine Rolle spielt. Verschiedene Studien belegen, dass unter der Trimethoprim-Monotherapie deutlich weniger Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere kann die mit der Sulfonamidkomponente assoziierte erheblich höhere Rate schwerer allergischer Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom u. a. vermieden werden.

Indikationen

Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte und Reinfektionsprophylaxe.

Kontraindikationen

Absolut: Überempfindlichkeit gegen Trimethoprim oder Analoga, schwere Nierenfunktionsstörung, Blutbildveränderungen, Früh- und Neugeborene, fragiles X-Chromosom.

Relativ: Leber- oder leichte Nierenfunktionsstörung, Möglichkeit eines Folsäuremangels, Schwangerschaft, Kinder unter 6 Wochen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Gelegentlich können Exantheme mit Pruritus sowie gastrointestinale Beschwerden bis zur pseudomembranösen Enterokolitis auftreten. Glossitis, Gingivitis und abnormer Geschmack sind beschrieben. Selten wurden Blutbildveränderungen, Fieber, aseptische Meningitis, Anstieg von Transaminasen, Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff sowie Hyperkaliämie beobachtet. In Einzelfällen wurde über phototoxische Reaktionen, Hautreaktionen (Lyell-Syndrom), Pankreatitis und cholestatische Hepatitis berichtet.

Wechselwirkungen

Mit Substanzen, die eine Steigerung des Kaliumspiegels bewirken (z. B. ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika wie Amilorid, Triamteren, Spironolacton) kann es zu einem stärkeren Anstieg des Kaliumwertes kommen. Die Wirkung anderer Folsäureantagonisten (Pheny-

toin, Methotrexat, Barbiturate u. a.) wird verstärkt.

Pharmakokinetik

Nahezu vollständige Resorption. Blutspiegelmaxima nach 1,5–3,5 h. Plasmaeiweißbindung: 45%. Halbwertszeit 12 h. Hohe Gewebsspiegel, relativ gute Diffusion in Sekrete. Ausscheidung durch die Niere: 60% in 24 h, davon nur 8% in konjugierter, inaktiver Form. Die Urinkonzentration liegt unter therapeutischer Dosierung bei 100–300 mg/l. Die Hemmkonzentration von E.coli liegt zwischen 0,05 und 1,5 mg/l.

Besonderheiten

Der Wirkungsmechanismus der ansonsten bewährten Therapie mit Co-trimoxazol ist ein Synergismus von Sulfonamid und Trimethoprim. Dieser kommt aber bei Harnwegsinfektionen nicht zum Tragen, da hierfür ein Konzentrationsverhältnis 20 : 1 erforderlich ist, im Harn aber ein Verhältnis 1 : 1 vorliegt.

Trimethoprim wird im Rektum-Vestibulo-Vaginalbereich angereichert, der eine Quelle für die Reinfektion bei unkomplizierten rezidivierenden Harnwegsinfektionen der Frau darstellt.

Darreichungsformen und Dosierung

Tabletten zu 50, 100 mg (Infectotrimet[®], TMP-ratiopharm[®]) sowie zu 150 und 200

mg (TMP-ratiopharm[®]). Für Kinder steht Saft (Infectotrimet[®]) zur Verfügung.

Unkomplizierte „banale“ Harnwegsinfektion der Frau: sofort nach Diagnostikstellung 200 mg p.o., es können noch zwei weitere Tabletten zu 100–200 mg im Abstand von je 12 h gegeben werden. Kurzfristige Kontrolle, d.h. Frage nach Besserung der Beschwerden sowie Urinkontrolle nach 24–48 h, wenn möglich.

Reinfektionsprophylaxe: 50 mg abends sind ausreichend.

Kinder: Akuttherapie 2 x 3 mg/kg KG/d, Prophylaxe 2 mg/kg KG ebenfalls einmal abends.

Kosten

Akuttherapie: ca. 2–3 DM; Prophylaxe: 0,18–0,27 DM/d.

Literatur

Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Münch Med Wschr 1998; 140: 118–127.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler,
Darmstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam, München.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Warn-Signale

Es wird über einen 49-jährigen Patienten mit Leberzirrhose und Peritonitis berichtet, der wegen Candida albicans in der Aszitesflüssigkeit **Fluconazol** erhielt. Es entwickelte sich eine **QT-Verlängerung** und **Torsade de Pointes**, die in einer eindeutigen Beziehung zum Plasmaspiegel des Fluconazols standen.

Wassmann S et al.: Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. N Intern Med 1999; 131: 797.

Eine 75-jährige Patientin bekam wegen rezidivierender zerebraler Ereignisse zunächst ASS und später 2 x 250 mg/d **Ticlopidin** (Tiklyd[®]). Drei Wochen später entwickelte sich eine **thrombotisch-**

thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moschowitz), die Patientin konnte nicht gerettet werden.

Carlsson J, Miketic S, Batge R et al.: Ticlopidin-assoziierte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. Med Klin 2000; 95: 44–48.

Hö

Arzneimittelinteraktionen bei der Therapie mit Statinen

Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese. Als UAW wurden u.a. Myotoxizität mit schweren Rhabdomyolysen und akutem Nierenversagen beobachtet. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist mit der Höhe der Plasmaspiegel des jeweiligen Statins und seiner aktiven Metabolite korreliert. Eine solche Erhöhung der Plasmaspiegel wird gehäuft bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel beobachtet. Das Interaktionspotential und damit das Risiko für das Auftreten von myotoxischen Zwischenfällen ist bei den einzelnen Statinen nicht gleich.

Metabolismus

Statine werden hauptsächlich über die Enzyme der Cytochrom-P450-Familie metabolisiert. Mit Ausnahme des Fluvastatins, dessen Verstoffwechslung im Wesentlichen von Cytochrom-P450-**2C9** abhängt, spielt für alle übrigen Statine das Cytochrom-P450-**3A4** (abgekürzt: CYP3A4) eine Schlüsselrolle. CYP3A4 ist das für den menschlichen Arzneimittelmetabolismus wichtigste Cytochrom-P450-Enzym und entsprechend am Metabolismus einer Vielzahl klinisch eingesetzter Arzneimittel beteiligt. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über einige Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden und für die in Kombination mit Statinen Arzneimittelinteraktionen beschrieben bzw. zu erwarten sind.

Neben den beteiligten Cytochrom-P450-Enzymen sind für die Unterschiede im Interaktionspotential der Statine jedoch noch zwei weitere Größen von Relevanz, nämlich die intestinale Resorptionsquote und die orale Bioverfügbarkeit. Interaktionen auf der Ebene des CYP3A4-abhängigen Metabolismus sind vor allem beim Einsatz von Stati-

nen mit einer *hohen intestinalen Resorptionsquote* und einer *niedrigen Bioverfügbarkeit* (aufgrund einer ausgedehnten Verstoffwechslung in der Darmwand und der Leber, sog. First-pass-Effekt) zu erwarten. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, ist dies insbesondere für *Simvastatin* und *Lovastatin* der Fall.

Tabelle 1:
Arzneimittel mit hoher Affinität zu CYP3A4 (Auswahl)

Substanzgruppe	Wirkstoff
Antimykotika	Clotrimazol Ketoconazol Itraconazol
HIV-Protease-Inhibitoren	Indinavir Ritonavir Saquinavir
Makrolide	Erythromycin Clarithromycin
Fluorchinolone	Norfloxacin
Antidepressiva	Fluoxetin Fluvoxamin
Antidiabetika	Glibenclamid
H₂-Rezeptorantagonisten	Cimetidin
Antiarrhythmika	Amiodaron
Calciumantagonisten	Nifedipin Verapamil Diltiazem
Steroidhormone	Progesteron Dexamethason
Chemotherapeutika	Ciclosporin Vincristin
(Grapefruitsaft)	

Tabelle 2:
Resorption und Bioverfügbarkeit der Statine

	Simvastatin	Lovastatin	Atorvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Cerivastatin
Intestinale Resorption	+++	++	?	++	+++	+++
Bioverfügbarkeit	+	+	++	++	++	+++
beteiligte Enzyme	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 (?)	CYP2C9	CYP3A4 CYP2C8

+ 5–10%; ++ >10–30%; +++ > 60%

Tabelle 3:
Therapieempfehlungen zur Kombination von Statinen mit CYP3A4-Substraten

Statin	Bemerkung
Simvastatin (Denan [®] , Zocor [®])	Kombination vermeiden bzw. Dosisanpassung des Statins
Lovastatin (Mevinacor [®])	Kombination vermeiden bzw. Dosisanpassung des Statins
Pravastatin (Liprevil [®] , Mevalotin [®] , Pravasin [®])	Kombination vermutlich unbedenklich (unter Standarddosierung)
Atorvastatin (Sortis [®])	Kombination vermutlich unbedenklich (unter Standarddosierung)
Cerivastatin (Lipobay [®])	Kombination vermutlich unbedenklich (unter Standarddosierung)
Fluvastatin (Cranoc [®] , Locol [®])	Kombination vermutlich unbedenklich

Hilfestellungen bei Kombination von Statinen mit CYP3A4-Substraten

Tabelle 3 zeigt, dass die Kombination von *Fluvastatin* mit CYP3A4-Substraten aufgrund seiner Metabolisierung über CYP2C9 als unbedenklich angesehen werden kann, während bei der gleichzeitigen Gabe von *Simvastatin* bzw. *Lovastatin* und CYP3A4-Substraten mit einer Interaktion gerechnet werden muss. Bei entsprechender kombinierter Medikation muss daher eine Dosisreduktion des Statins erfolgen. Außerdem empfehlen sich zu Therapiebeginn Laborkontrollen sowie eine engmaschige Überwachung der Patienten zur rechtzeitigen Erfassung myotoxischer Nebenwirkungen (Bestimmung der CPK).

Für *Pravastatin* besteht eine recht widersprüchliche Datenlage; eindeutige Empfehlungen sind deshalb nicht möglich. Vermutlich kommt hier neben dem Metabolismus über CYP3A4 noch anderen Metabolisierungswegen und Transportphänomenen eine Rolle zu. Vorsicht ist bei der Kombination mit anderen CYP3A4-Substraten angesichts der nicht vollständig geklärten Situation angezeigt.

Atorvastatin und *Cerivastatin* sind noch zu neu, sodass sich ihr Interaktionspotential derzeit noch nicht vollständig abschätzen lässt. Aus heutiger Sicht erscheint eine Kombination von *Cerivastatin* mit CYP3A4-Substraten auf Grund der hohen Bioverfügbarkeit und der al-

ternativen Metabolisierung über CYP2C8 weniger problematisch, während bei *Atorvastatin* möglicherweise bei höheren Dosierungen Vorsicht geboten ist.

Dr. med. C. Pauli-Magnus
Prof. Dr. med. M. Eichelbaum
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112, 70376 Stuttgart

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. R. Lasek, Köln.

FAZIT

Statine weisen ein unterschiedliches Interaktionspotential auf. Mit Ausnahme des Fluvastatins sind alle Statine in ihrem Metabolismus wesentlich von der Aktivität des Cytochrom-P450-3A4 abhängig und werden entsprechend bei Inhibition dieses Enzyms durch andere Arzneimittel in ihrer Biotransformation beeinflusst. Substanzen mit geringem First-pass-Effekt sind ungefährlicher.

Eine Hemmung von CYP3A4 kann unter Therapie mit Lovastatin und Simvastatin zu ernsthaften myotoxischen Nebenwirkungen führen, während derartige Zwischenfälle bisher bei Pravastatin, Atorvastatin, Cerivastatin nur selten und bei Fluvastatin in Einzelfällen beobachtet wurden.

Persistierende Gesichtsfeldeinengung unter Vigabatrin

Diese unter dem Antiepileptikum Vigabatrin (Sabril[®]) auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung erfordert entsprechende Vorsichtsmaßnahmen, macht aber auch weitere Erkenntnisse zur Risikobewertung notwendig (s. auch AkdÄ: Deutsches Ärzteblatt 1998; 95, Heft 47: A-3018 und Deutsches Ärzteblatt 1999; 96, Heft 46: A-3000).

In einer jetzt veröffentlichten klinischen Studie aus England wurden

4741 von 10 033 in der Zeit von 1991–1994 erfassten und 7228 bis 1998/99 in eine Langzeitverlaufskontrolle übernommene und befragte Patienten unter Vigabatrin-Therapie ausgewertet.

Ergebnisse

Auf Grund der ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse an 89 Patienten mussten in 36 Fällen beidseitige Ge-

sichtsfelddefekte objektiviert werden. Bei 33 Patienten wurde der Kausalzusammenhang mit der langjährigen Vigabatrin-Einnahme als wahrscheinlich bzw. möglich eingestuft, woraus die Autoren ein Inzidenzrisiko von 7,0 auf 1000 Patienten (33/4741) ableiten. Bei alleiniger Berücksichtigung eines wahrscheinlichen Zusammenhanges mit der Vigabatrin-Gabe (16 Fälle) beträgt das „Minimal-Risiko“ demnach 3,4 von 1000 Patienten (16/4741).

Einschätzung

Von den Autoren wird die klinische Bedeutung vigabtrin-assoziiierter Gesichtsfeldschäden bei Langzeitbehandlung bestätigt. Die von ihnen angegebene Inzidenzrate liegt aber deutlich unter der anderer Verlaufsbeobachtungsstudien, die im Gutachten des europäischen Ausschusses für Arzneispezialitäten vom 20.05.1999 (CPMP 1357/99 – EN bzw. CPMP 1357/99 – DE) mit etwa einem Drittel der Patienten angegeben wird. Diese Diskrepanz ist dadurch zu erklären, dass dem Ophthalmologen nur Patienten mit Sehbeschwerden vorgestellt wurden. Da bekanntermaßen mit Vigabtrin verbundene Gesichtsfeldausfälle lange Zeit asymptomatisch sind

(vorwiegend binasale Einengung), ist die tatsächliche Prävalenz wahrscheinlich weitaus höher als in dieser Studie angegeben. Zur Risikominimierung sind deshalb eine augenärztliche Basisuntersuchung, einschließlich Augenhintergrunds- und Funktionsprüfung, sowie Gesichtsfeldkontrollen in sechsmonatlichen Abständen unerlässlich. Für valide Erkenntnisse zur Risikobewertung sind weitere Studien notwendig, die auch den Kostengesichtspunkt beachten sollten.

Literatur

Wilton LV, Stephens MD, Mann RD: Visual field defect associated with Vigabtrin: observational cohort study. *Brit Med J* 1999; 319: 1165–1166.

*Prof. Dr. med. Hans-Gert Struck
Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
der Martin-Luther-Universität
Halle/Wittenberg
Magdeburger Straße 8, 06097 Halle*

FAZIT

Während die Inzidenz von Gesichtsfeldeinengungen unter Vigabtrin noch offen ist, kann an der Notwendigkeit augenärztlicher Kontrollen nicht gezweifelt werden.

Antidepressiva und obere gastrointestinale Blutung

Es mehren sich Hinweise auf Blutungsereignisse unter selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Die Gerinnungsparameter müssen dabei nicht verändert sein (1). Ausgehend von einer biochemisch gestützten Hypothese einer möglichen Depletion thrombozytären Serotonins mit resultierender Minderung der Thrombozytenaggregation suchten de Abajo et al. (2) nach einem möglichen Zusammenhang zwischen SSRI und dem Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung.

1651 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung sowie 248 Patienten mit Ulkuserosion und einem Alter zwischen 40 und 79 Jahren wurden 10.000 nach Alter, Geschlecht und Ereignisjahr vergleichbare Kontrollpatienten gegenübergestellt. Der Anteil der Patienten, die SSRI eingenommen hatten, war in der Gruppe der Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung (3,1%) 3-fach höher als in der Gruppe der Kontrollpa-

tienten (1%). Das isolierte relative Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung betrug unter der Einnahme von SSRI 2,6, unter nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAR) demgegenüber 3,7.

Das gepoolte relative Risiko, eine obere gastrointestinale Blutung zu erleiden, betrug bei gleichzeitiger Einnahme von SSRI und NSAR 15,6, was einem Exzessrisiko von 10,3 entspricht. Zwischen der Anwendung von Antidepressiva und Ulkuserosion bestand keine Beziehung.

Literatur

1. Bottlender R, Dobmeier P, Möller HJ: Der Einfluß von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf die Blutgerinnung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 66: 32–35.
2. de Abajo FJ, Rodriguez LAG, Montero D: Association between selective seroto-

nin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Brit Med J* 1999; 319: 1106–1109.

*Prof. Dr. med. Rainer Preiß
Institut für Klinische Pharmakologie
der Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig*

FAZIT

SSRI erhöhen das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung, wobei diese Risikoerhöhung gering unter der bekannten durch NSAR liegt. Wegen einiger methodischer Einwände tragen die Ergebnisse vorläufigen Charakter. **Trotz dieser Einschränkungen bedeutet das Ergebnis für die Praxis, dass SSRI und NSAR nur mit Vorsicht kombiniert werden dürfen.**

Myokarditis und Kardiomyopathie im Zusammenhang mit Clozapin

Clozapin (Leponex®, Elcrit®, Clozapin-neuraxpharm®) besitzt bei der Behandlung von schizophrenen Psychosen gegenüber den klassischen Neuroleptika Vorteile. Das Agranulozytoserisiko ist jedoch so ausgeprägt, dass die Verordnung dieses Medikamentes besonderen Abgabebestimmungen unterliegt (kontrollierte Anwendung).

Killian et al. (1) berichten aus Australien über 23 Fälle von schweren Herzerkrankungen, z.T. mit tödlichem Verlauf, unter einer Clozapin-Therapie. Clozapin wurde dort seit seiner Einführung 1993 bei etwa 8000 Patienten verwendet. Bei den aufgetretenen kardialen UAW handelte es sich um akute

Myokarditiden und Kardiomyopathien bei vorher offenbar herzgesunden Patienten. Die akute Myokarditis trat innerhalb von drei Wochen nach Beginn der Therapie auf, die Kardiomyopathie manifestierte sich innerhalb von drei Jahren und ist wahrscheinlich Spätfolge einer akuten Myokarditis. Auf das mögliche Vorkommen von Myokarditiden unter einer Clozapin-Behandlung wurde bereits von anderer Seite und von der AkdÄ (2) hingewiesen.

Literatur

1. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celemajer DS: Myocarditis and cardiomyo-

pathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–1845.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Kardiovaskuläre Störungen unter Therapie mit Clozapin. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96, Heft 22: A-1514.

*Prof. Dr. med. Eberhard Schlicker,
Prof. Dr. med. Manfred Göthert
Medizinische Fakultät der
Universität Bonn,
Institut für Pharmakologie und
Toxikologie
Reuterstraße 2b, 53113 Bonn*

Akute myokardiale Ischämie unter Venlafaxin

Venlafaxin (Trevilor®) ist ein neueres Antidepressivum, das relativ spezifisch die Wiederaufnahme sowohl von Serotonin als auch von Noradrenalin hemmt. Verschiedene kardiovaskuläre UAW wurden unter seiner Anwendung beschrieben, wie z. B. vaskulärer Kopfschmerz, Angina pectoris, Blutdruckanstieg (insbesondere bei höheren Dosen) sowie Herzrhythmusstörungen.

Beschrieben wird der Fall einer 69-jährigen Patientin, die seit mehreren Jahren an einer KHK, einem nicht Insulinpflichtigen Diabetes, Hypercholesterinämie und Schilddrüsenunterfunktion litt. Im EKG bestanden Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie sowie ST-Senkungen in V2 bis V5. Ein- bis zweimal pro Woche klagte sie über Brustschmerz bei Anstrengung.

Medikation: Glibenclamid 2,5 mg/d, Famotidin 40 mg/d, Thyroxin 100 mg/d, Enalapril 10 mg/d, ASS 100 mg/d, Isosorbid-5-Mononitrat 80 mg/d.

Wegen eines sich langsam entwickelnden depressiven Syndroms wurde sie

mit 20 mg/d Fluoxetin behandelt, das aber wegen erheblicher UAW (schwere Übelkeit, Schlaflosigkeit) abgesetzt und durch Perphenazin 2 mg/d, Lorazepam 1 mg/d, Clonazepam 0,5 mg/d ersetzt wurde. Mehrere Wochen später wurde Venlafaxin (75 mg/d) hinzugefügt. Fünf Tage danach musste die Patientin mit Zeichen eines akuten Vorderwandinfarktes stationär aufgenommen werden.

Die Autoren weisen darauf hin, dass SSRIs aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zumindest theoretisch zu Blutungen und vasospastischen Komplikationen führen können und dass im Falle des Venlafaxins die zusätzliche Hemmung der Noradrenalin-Rückaufnahme zu einer mäßigen kardiovaskulären Toxizität – vergleichbar der von älteren Antidepressiva wie Desipramin oder Maprotilin – führen könnte. Gut kontrollierte, große Studien werden gefordert, um den Stellenwert von Venlafaxin insbesondere bei der Behandlung älterer psychiatrischer Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität zu klären.

Literatur:

Reznik I, Rosen Y, Rosen B: An acute ischaemic event associated with the use of venlafaxine: a case report and proposed pathophysiological mechanisms. *J Psychopharm* 1999; 13: 193–195.

*Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Berlin*

Die preisgünstige Verordnung

Fibrate sind in Deutschland eine immer noch häufig verordnete Substanzgruppe zur Senkung erhöhter Lipidwerte (s. a. AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie von

Fettstoffwechselstörungen. AVP, Sonderheft, 2. Auflage, 1999). Der Umsatz betrug laut Arzneiverordnungs-Report 1999 im Jahr 1998 für Bezafibrat 79,3

Mio. DM bei einem Generikaanteil von 69,8 %, für Fenofibrat 82,6 Mio. DM (Generikaanteil 93,6 %).

Festbetrag

Präparat

Packungspreis

Fenofibrat Retard-Kapseln, 250 mg, 100 Stück, FB: 126,72 DM

Festbetrag	Präparat	Packungspreis
	Fenofanton 250 Retard	84,65
	Fenofibrat 250 mg AbZ Retard	84,69
	Fenofibrat AL 250 Retard	84,70
	Durafenat retard	84,90
	Fenobeta 250 retard	84,90
	Feno Sanorania 250 mg retard	88,57
	Fenofibrat ret.v.ct	89,77
	Fenofibrat 250 retard Heumann	90,53
	Fenofibrat Stada 250 mg Retard	91,05
	Fenofibrat retard-ratiopharm	91,07
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Kohl Pharma	114,02
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln MTK Pharma	114,02
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Beragena	114,04
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Emra Med	114,04
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Eurim Pharm Arzneimittel	114,04
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Pharma Gerke	114,04
	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Westen Pharma	114,04
FB	Lipanthyl 250 Retard-Kapseln Fournier	126,72

Bezafibrat Retard-Tabletten-/Kapseln, 400 mg, 100 Stück, FB: 109,68 DM

Festbetrag	Präparat	Packungspreis
	Beza 400 mg AbZ retard	68,52
	Beza 400 retard 1A Pharma	68,52
	Bezafibrat retard 400 PB	68,52
	Bezafibrat AL 400 retard	68,54
	Bezabeta 400 retard	68,79
	Lipox Retard	69,45
	Bezamerck 400 mg retard	77,99
	Bezafibrat von ct retard	78,17
	Bezacur retard	78,35
	Bezafibrat-ratiopharm retard	78,35
	Azufibrat retard	79,33
	Befibrat 400 retard	79,51
	Beza-Puren retard	80,68
	Bezafibrat 400 retard Heumann	87,27
	Bezafibrat 400 Stada retard	89,95
	Bezapham 400 mg ret.	107,98
FB	Cedur retard Hoffm La Roche	109,68
FB	Regadrin B retard Filmtabletten	109,68

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 01.07.2000); alle Preisangaben in DM.

Der besondere Fall

Ein 40-jähriger Werbekaufmann sucht wegen Sehverschlechterung im Oktober 1997 einen Augenarzt auf. Dieser diagnostiziert einen Fundus hypertonicus III-IV und weist den Patienten in eine Klinik ein. Über die klinischen Befunde zum Zeitpunkt der Aufnahme und im weiteren Verlauf informiert die Tabelle.

Die Therapie erfolgte anfangs mit hohen Dosen Amlodipin (Calciumantagonist), Bisoprolol (Betablocker), Hydrochlorothiazid (Diuretikum) und Irbesartan (AT₁-Blocker). Eine befriedigende Blutdruckeinstellung konnte jedoch nicht erzielt werden.

Daher wurde eine Umstellung auf Bisoprolol 5 1-0-0, Minoxidil (Lonolox®10) 1-0-0 und Torasemid (Unat®10) 1-0-0 veranlasst, was anfangs half. Bei der weiteren ambulanten Betreuung des Patienten fanden sich wiederum höhere Blutdruckwerte, sodass dann im November 1997 die Dosis von Minoxidil auf 2 x 10 mg/d erhöht wurde. Da es zur Wasser-

	10/1997	12/1997	07/1998	01/2000
RR syst. mmHg*	170	149	133	136
RR diast. mmHg*	105	70	63	79
MAD mmHg*	134	98	91	97
Septumdicke (sono) mm	21		14	11,5
Kreatinin mg/dl	2,3	2,2	1,9	1,8
Sokolow-Lyon-Index (mV)	6,5		4,3	4,0
Augenhintergrund (Stadium)	III-IV	II	I	0

*Mittelwerte von 5 Maschinen – Messungen im Abstand von 1 min in Ruhe und im Liegen

einlagerung kam, musste zusätzlich Hydrochlorothiazid gegeben werden („sequenzielle Tubulusblockade“). Hierunter waren dann anhaltend befriedigende Blutdruckwerte festzustellen (s. Tab.). Seitdem ist der Patient mit dieser Medikation, die er gut verträgt, eingestellt. Der Kaliumspiegel hält sich um 3,6 bis 3,9 mval/l unter kaliumreicher Kost. Die Tab. zeigt die Besserung der objektivierbaren Parameter.

Prof. Dr. med. D. Höfler, Darmstadt

FAZIT

Minoxidil ist ein zwar nicht leicht zu handhabendes Antihypertensivum, es lassen sich mit ihm aber in Fällen schwerster Hypertonie erstaunliche Erfolge erzielen.

Zitate

Orale oder intravenöse Antibiotikatherapie bei neutropenischen Patienten?

In einer amerikanischen Multi-Center-Studie erhielten Patienten randomisiert täglich *peroral* 30 mg Ciprofloxacin/kg Körpergewicht plus 40 mg Amoxicillin/Clavulansäure/kg **oder** *intravenös* 90 mg Ceftazidim/kg, jeweils auf drei Dosen aufgeteilt. Es handelte sich also in beiden Gruppen um hohe Dosen. Untersucht wurden neutropenische Patienten (jeweils 116 pro Gruppe) unter einer Krebsbehandlung, deren Risiko als niedrig eingeschätzt worden war. Die Therapie führ-

te bei 82 der oral behandelten Patienten (71 %) zum Erfolg, während sie bei 78 der intravenös behandelten Patienten (67 %) erfolgreich war. Auch wenn man Untergruppen untersuchte, war ein eindeutiger Vorteil der intravenösen gegenüber der oralen Therapie nicht zu erkennen.

Die Arbeit erscheint deshalb von besonderem Interesse, weil eine **orale Therapie oft um das 10-fache billiger** sein kann als eine **intravenöse Behandlung**.

Literatur

Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al: A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305 – 318.

Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen einer ASS-, Warfarin- und Heparintherapie zur Sekundärprophylaxe zerebraler Ereignisse

In einer bevölkerungsbezogenen retrospektiven Kohortenstudie wurde von Petty et al. die Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen für die medikamentöse Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS), Warfarin und intravenös appliziertem Heparin zur Sekundärprophylaxe zerebraler Ereignisse untersucht.

Als Datengrundlage diente das „medical records linkage system“ des „Rochester Epidemiology Project“, in dem die Einwohner Rochesters (Minnesota, USA) unter Angabe ihrer Diagnosen gespeichert sind. In dieser Datenbank wurden 588 Einwohner mit Erstdiagnosen Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder Amaurosis fugax in einem Zeitraum von 1985 bis 1989 registriert. 339 Patienten erhielten ASS und 145 Warfarin innerhalb der ersten zwei Jahre nach dem zerebrovaskulären Ereignis. 201 Patienten wurde intravenös Heparin über einen Zeitraum von 2 Wochen unmittelbar nach dem Ereignis verabreicht. Zielparameter der Untersuchung war die Häufigkeit von schwerwiegenden Komplikationen wie gastrointestinale, intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen, die zum Abbruch der Therapie, zur Krankenhauseinweisung, zur Bluttransfusion oder zum Tod führten, sowie Einblutungen in ischämisch zerebrales Gewebe mit gleichzeitig auftretenden klinischen Symptomen.

Die Komplikationsraten für ASS betragen 3,5, für Warfarin 7,9 und für Heparin 0,3 pro 100 Personentage. Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse mit den Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien. ASS zur Sekundärprophylaxe zerebraler Ereignisse zeigte vergleichbar niedrige Komplikationsraten wie in anderen kontrollierten Studien. Warfarin hingegen besaß eine zwei- bis viermal so hohe Komplikationsrate im Vergleich zu kontrollierten klinischen Studien der letzten 10 Jahre. Die intravenöse Heparintherapie zeigte eine geringere

Komplikationsrate als die aufgeführten Vergleichsstudien.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Aussagekraft der vorliegenden Kohortenstudie begrenzt ist, da sie nicht geblindet oder kontrolliert sowie nicht prospektiv durchgeführt wurde. Demzufolge waren Risikofaktoren in den Behandlungskollektiven ungleich verteilt. Sie konnten aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen nicht durch multivariate statistische Modelle korrigiert werden. Nach Meinung der Autoren besteht der Wert der Studie darin, realistisch die Komplikationsraten einer ASS-, Warfarin- und Heparintherapie einzuschätzen. Realistisch bedeutet in diesem Zusammenhang unter ambulanten und stationären Bedingungen in einem unselektierten Patientengut.

Literatur

Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP et al: Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 130: 14–22.

*Dr. med. Stephanie Lärer
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie,
Abteilung für Pharmakologie
Martinistr. 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Die Autoren wollen mit ihrer Studie prüfen, ob Komplikationsraten aus klinischen Studien auf eine Anwendung in der Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Sie verfolgen damit einen interessanten methodischen Ansatz, der allerdings durch weitere Untersuchungen, z. B. Studien in anderen Regionen der USA bzw. mit anderen Bevölkerungsgruppen, bestätigt werden sollte. Eine praktische Konsequenz aus diesen Untersuchungen wäre vielleicht, Patienten mit Antikoagulantientherapie eine erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken und sie engermaschiger zu beobachten.

Alendronat zur Prävention von Frakturen bei Frauen über 54

Die Autoren (1) untersuchten die Frage, ob eine 4-jährige Therapie mit Alendronat das Risiko von Knochenbrüchen auch bei Frauen mit geringer Knochendichte ohne vertebrale Frakturen senken kann. Untersucht wurden Frauen im Alter zwischen 54 und 81 Jahren mit einer Knochendichte im Schenkelhals von 0,68 g/cm² oder weniger (Hologic Inc., Waltham, MA) und ohne vertebrale Frakturen.

4432 Frauen erhielten randomisiert entweder Alendronat oder Placebo. Alle Teilnehmerinnen mit einer Calciumaufnahme von 1000 mg/Tag oder weniger erhielten eine supplementäre Behandlung mit 500 mg Calcium und 250 IU Colecalciferol. Die Studienteilnehmerinnen erhielten entweder ein Placebo oder 5 mg/Tag Alendronat über zwei Jahre. Studienendpunkte waren klinische Frakturen, die durch Röntgenuntersuchungen objekti-

viert wurden, neue vertebrale Deformationen auf Röntgenbildern und Knochendichtemessung durch duale Röntgenabsorptiometrie.

Alendronat erhöhte die Knochendichte in allen untersuchten Lokalisationen ($P < 0,001$), reduzierte jedoch nicht im Gesamtkollektiv signifikant die Frakturen. Es senkte allerdings das Frakturrisiko um 36 % bei Frauen mit Osteoporose am Oberschenkelhals sowie das Risiko radiologisch nachweisbarer vertebraler Frakturen um 44 %. Alendronat erhöhte nicht das Risiko gastrointestinaler oder anderer Nebenwirkungen.

Literatur

1. Cumming SR et al.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077.
2. AkdÄ: Oesophagusschäden durch Alendronat. Dt Ärztebl 1998; 95: A-1404.

*Prof. Dr. med. H. Meden
Diakonie-Krankenhaus
Frauenklinik
Elise-Averdieck-Straße 17
27356 Rotenburg/Wümme*

FAZIT

Bei Frauen mit geringer Knochendichte, die bisher keine vertebrale Frakturen erlitten hatten, erbrachte die 4-jährige Therapie mit Alendronat eine Erhöhung der Knochendichte und reduzierte das Risiko beginnender Veränderungen der Wirbelkörper. Alendronat reduzierte signifikant das Risiko von Knochenfrakturen bei Frauen mit Osteoporose, jedoch nicht bei Frauen mit höherer Knochendichte. Alendronat 5 mg/Tag stellt somit eine effektive Prophylaxe dar. Auf die bei Alendronat notwendigen Vorsichtsmaßnahmen – reichliche Trinkmengen zur Verhinderung eines Steckenbleibens der Tablette im Ösophagus mit der Folge ulzeröser Läsionen – sei noch einmal nachdrücklich hingewiesen (2).

Nutzen einer aggressiven Lipidsenkungstherapie bei stabiler Angina pectoris

In der vorliegenden Studie wurde der Krankheitsverlauf bei 341 Patienten über 18 Monate beobachtet. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer medikamentösen Therapie mit 80 mg Atorvastatin (Sortis®) oder einer Angioplastie (PTCA; perkutane transluminale Koronarangioplastie) mit deutlich milderer Lipidsenkung unterzogen. Als Ausschlusskriterium galt eine Angina pectoris Grad II nach CCS (Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society) mit Beschwerden nur bei stärkerer Belastung, nicht bei leichter Belastung oder in Ruhe. Darüber hinaus waren nur Patienten mit überwiegend Ein-Gefäß-KHK (max. Zwei-Gefäß) ohne wesentliche Einschränkung der linksventrikulären Funktion einbezogen. Ein Ischämienachweis im Belastungstest auf niedriger Belastungsstufe galt ebenfalls als Ausschlusskriterium.

Das überraschende Ergebnis war, dass die Zeitdauer bis zum ersten erneuten ischämischen Ereignis in der Lipidsenker-Gruppe signifikant länger war und die Häufigkeit solcher Ereignisse deut-

lich – jedoch nicht statistisch signifikant – seltener war.

Neben einigen möglicherweise weniger bedeutsamen Kritikpunkten bezüglich der Randomisierung (Geschlechtsverteilung signifikant unausgewogen, überraschend niedriger Cholesterin-Ausgangswert in beiden Gruppen etc.) muss hierbei ausdrücklich betont werden, dass sich die Studienergebnisse nur auf eine sehr kleine Subpopulation der KHK-Kranken beziehen und die Indikation zur Angioplastie u.U. nicht immer zwingend gegeben war. Außerdem ist der Effekt der Angioplastie auf die Stenose unmittelbar, während der Effekt einer Lipidsenkung auf die Stenoseregression nur langfristig vorstellbar ist.

Literatur

Pitt B, Waters D, Brown WV et al: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 70–76.

*Dr. med. T. Steinberg,
Prof. Dr. med. H. Löllgen
Klinikum Remscheid
Medizinische Klinik
Burger Straße 211, 42859 Remscheid*

FAZIT

Eine aggressive Lipidsenkung (im Mittel Gesamtcholesterin 150 mg/dl, LDL-Cholesterin 77 mg/dl) hatte einen deutlichen Effekt auf die Symptomatik der einbezogenen Subpopulation. Insgesamt aber stellt bei Indikation zur Angioplastie die Kombination beider Verfahren die optimale Variante dar, denn eine PTCA ohne möglichst drastische Reduktion der Risikofaktoren (Vergleichsgruppe dieser Studie) verhindert eine Progression der chronischen Krankheit Koronarsklerose natürlich nicht.

Effektivität einer Intervallbehandlung von Refluxbeschwerden mit Omeprazol oder Ranitidin

Der Nutzen einer dauerhaften Behandlung von Refluxbeschwerden mit Protonenpumpenblockern ist in zahlreichen Studien belegt. Die Wirksamkeit einer Intervallbehandlung bei Patienten mit leichten endoskopischen Zeichen einer Refluxoesophagitis (Grad A-B) mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptor-Antagonisten wurde bis heute nicht kontrolliert untersucht.

Gegenstand der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie der Arbeitsgruppe von Bardhan et al. war die Untersuchung der Effektivität einer Intervallbehandlung von Patienten mit Refluxbeschwerden unter Omeprazol oder Ranitidin über einen Zeitraum von 12 Monaten. Durch Randomisierung wurden insgesamt 704 Patienten mit leichten bis schweren Refluxbeschwerden sowie mit gering bis mäßig ausgeprägten endoskopischen Zeichen einer Refluxoesophagitis drei Therapiearmen zugeteilt:

- 2 x 150 mg Ranitidin/Tag über 2 Wochen
- 1 x 10 mg Omeprazol/Tag über 2 Wochen
- 1 x 20 mg Omeprazol/Tag über 2 Wochen

Bei Nichtansprechen der Therapie wurde die Behandlung mit doppelter Dosis in den ersten beiden Gruppen höchstens über weitere 2 Wochen fortgesetzt. Anschließend wurde die Therapie abgesetzt und lediglich bei erneuten Beschwerden mit gleichem Therapie-schemata behandelt. Patienten mit persistierenden Beschwerden nach 4 Wochen Behandlung oder nach Intervallbehandlung wurden dauerhaft mit 20 mg Omeprazol täglich behandelt. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden die therapiefreien Tage, die durchschnittliche Therapiedauer und Rezidive erfasst.

Ergebnisse

Insgesamt beendeten 526 Patienten die Studie von 12 Monaten. Die mittlere therapiefreie Zeit betrug 281 Tage. 56% der Patienten hatten kein bzw. ein Rezidiv. Lediglich 16% der Patienten bedurften einer dauerhaften antisekretorischen Behandlung. Eine Beschwerdebesserung bzw. -freiheit wurde unter Omeprazol 20 mg schneller erreicht als unter 10 mg Omeprazol oder Ranitidin 2 x 150 mg. Die Wahl der antisekretorischen Therapie hatte keinen Einfluss auf die langfristige Rezidivrate bzw. das Langzeitergebnis.

Literatur

Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA et al: Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *Brit Med J* 1999; 318: 502–507.

*Dr. med. Ahmed Madisch,
Prof. Dr. med. Jürgen Hotz
Allgemeines Krankenhaus Celle
Klinik für Gastroenterologie
Siemensplatz 4, 29223 Celle*

FAZIT

- Eine Intervallbehandlung von Refluxbeschwerden mit antisekretorischen Substanzen (Protonenpumpenblocker, H₂-Rezeptor-Antagonisten) ist effektiv bei Patienten mit Beschwerden und Refluxoesophagitis.
- Die Patienten wurden unter 20 mg Omeprazol schneller beschwerdefrei als unter 10 mg Omeprazol oder unter Ranitidin.
- In allen drei Therapiearmen war das Langzeitergebnis im Hinblick auf Rezidivrate und therapiefreie Tage gleich.

Die Behandlung des MALT-Lymphoms mit einer Helicobacter-Eradikationstherapie

Eine multizentrische Arbeitsgruppe untersuchte 34 Patienten mit MALT-Lymphom, von denen 28 Helicobacter-pylori-positiv und 6 Helicobacter-pylori-negativ waren. Durchgeführt wurden jeweils zwei der heute üblichen „Kuren“, allerdings für 21 Tage (und nicht, wie bei der Therapie des Ulkus üblich, für eine Woche). Die erste Kur wurde direkt nach Diagnosestellung begonnen, die zweite nach acht Wochen. Bei 14 der

Helicobacter-pylori-positiven Patienten kam es zu einer kompletten Remission des MALT-(mucosa associated lymphoid tissue-)Lymphoms, bei einigen zu einer Teilremission. Zehn sprachen nicht an. Alle sechs Patienten, die Helicobacter-pylori-negativ waren, erfuhren keine Besserung. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie war umso größer, je oberflächlicher und distaler der Tumor war.

Literatur

Steinbach G, Ford R, Globler G et al: Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88–95.

HÖ

Dalteparin (niedermolekulares Heparin) zur Langzeitbehandlung der instabilen Angina?

Eine FRISC II (Fragmin during instability in coronary artery disease) genannte Studie beschäftigt sich mit der Frage des Einsatzes eines niedermolekularen Heparins (Dalteparin) zur Langzeitbehandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris.

Eingeschlossen wurden insgesamt 2267 Patienten aus 58 skandinavischen Zentren mit mindestens 48 Stunden zurückliegenden Angina-pectoris-Beschwerden und elektrokardiographischen oder laborchemischen Zeichen einer Myokardischämie. In der mehrarmigen, randomisierten und placebokontrolliert-doppelblind geführten Studie wurden vier unterschiedliche Therapieregime überprüft: früh-invasiv versus nicht-invasiv jeweils mit (Verum) und ohne (Placebo) 3-monatiger Therapie mit Dalteparin.

Die vorgestellte Arbeit beschäftigt sich mit den Ergebnissen des nicht-invasiven Vorgehens. Es zeigte sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach einem Monat eine signifikante Risikoreduktion (3,1 % vs. 5,9 %, $p = 0,002$) bezüglich der Endpunkte Myokardinfarkt und Tod. Nach 3 Monaten war dieser Effekt bezüglich der sog. harten Endpunkte nicht mehr nachweisbar. Erst unter zusätzlicher Berücksichtigung der Häufigkeit von Revaskularisationen war der Unterschied wieder signifikant. Nach 6-monatiger Therapie ließen sich keinerlei Unterschiede mehr feststellen. Die Gefahr

größerer Blutungen war unter Dalteparin mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo (3,3 % vs. 1,5 %), ohne dass dies weiter spezifiziert wurde.

Die Wirksamkeit niedermolekularer Heparine (in Ergänzung zu Acetylsalicylsäure) in der Frühbehandlung der instabilen Angina pectoris konnte in mehreren anderen Studien dokumentiert werden. Ein über eine Woche hinausgehender Effekt konnte bislang jedoch nicht belegt werden. In der FRISC II-Studie ließ sich erstmals ein möglicher Effekt einer längerfristigen Gabe eines niedermolekularen Heparins nachweisen. Die Ergebnisse widersprechen denen bisheriger Studien. Mögliche Ursachen sind Unterschiede in der Dosis oder der untersuchten Populationen. Darüber hinaus darf nicht vergessen werden, dass jedes niedermolekulare Heparin pharmakodynamisch als eigenständiges Medikament anzusehen ist, eine Übertragbarkeit der Studien daher nicht erlaubt ist.

Weiterhin bleiben wichtige Details unerwähnt. So ist die Blutungsrate im Vergleich zu anderen Studien deutlich höher. Nicht erwähnt werden Einzelheiten vor allem über die Art der sog. „major bleeding“-Komplikationen. Angesichts der fehlenden Antagonisierbarkeit von relevanten Blutungen bei der Verwendung von niedermolekularem Heparin wären genauere Angaben von klinischem Interesse.

Literatur

FRISC II Investigators: Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease. Lancet 1999; 354: 701-707.

Verzeichnis weiterer **Literaturstellen** über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich.

*Dr. med. R. Gerke,
Prof. Dr. med. H. Löllgen
Klinikum Remscheid
Medizinische Klinik
Burger Straße 211, 42859 Remscheid*

FAZIT

Bei instabiler Angina pectoris ist eine Stabilisierung anzustreben und eine invasive Diagnostik in den ersten vier Wochen nach Symptombeginn durchzuführen. Weitere prospektive Studien werden notwendig sein, um den Wert einer längerfristigen Gabe von niedermolekularem Heparin in der Therapie der instabilen Angina pectoris zu untersuchen.

Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Ursodeoxycholsäure bei primärer biliärer Zirrhose

Goulis et al. prüften 17 Arbeiten, davon 11 randomisierte Studien, die Ursodeoxycholsäure mit Placebo verglichen. Insgesamt waren 1272 Patienten eingeschlossen. Es konnte kein positiver Effekt auf die Inzidenz tödlicher Verläufe allgemein bzw. die Häufigkeit Leber-bezogener Todesfälle, Lebertransplantationen o. ä. festgestellt werden.

Die Autoren schließen daraus, dass die publizierten randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie mit Ursodeoxycholsäure **keinen therapeutischen Nutzen bei primärer biliärer Zirrhose** zeigen.

Literatur

Goulis J, Leandro G, Burroughs AK: Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Lancet 1999; 394: 1053 – 1060.

ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten?

ACE-Hemmer haben sich als Antihypertensiva bewährt. Sie sind mit durchschnittlich 1,05 DM pro DDD (Definierte Tagesdosis) kostengünstiger als AT₁-Antagonisten (Sartane) mit 2,11 DM/DDD (Arzneiverordnungs-Report 1998). Sartane haben das gleiche Indikationsspektrum wie ACE-Hemmer; sie sind nur dann indiziert, wenn ACE-Hemmer wegen unerwünschter Wirkungen, insbesondere Husten, nicht eingesetzt werden können. Das gleiche gilt bei Herzinsuffizienz.

Losartan hat nach den bei der 72. Tagung der American Heart Association im November 1999 vorgestellten Ergebnissen der Elite-II-Studie (Evaluation of Losartan in the Elderly) bezüglich der Wirksamkeit keinen Vorteil gegenüber dem ACE-Hemmer Captopril. Das Ergebnis der früheren, kleineren Elite-I-Studie, nach der unter Losartan weniger Patienten starben als unter Captopril, wurde nicht bestätigt. Bei mehr als 3000 Patienten mit

Herzinsuffizienz unterschied sich die Gesamtsterblichkeit unter Losartan (17,7%) nicht von der unter Captopril (15,9%).

Literatur

1. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al.: Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747–752.
2. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R et al.: Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study – ELITE II. J Cardiac Failure 1999; 5: 146–154.
3. Pitt B, Poole-Wilson PA: ELITE II. 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, Georgia, Nov 7–10, 1999.

4. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II, Lancet 2000; 355: 1582–1587.

*Prof. Dr. med. Hasso Scholz
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung für Pharmakologie
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Die bewährten und kostengünstigeren ACE-Hemmer bleiben Mittel der Wahl bei Hypertonie und Herzinsuffizienz. Sartane sind nur bei unerwünschten Wirkungen von ACE-Hemmern indiziert, insbesondere bei Husten, der unter Sartanen seltener oder gar nicht auftritt.

Der Effekt von Vitamin C auf die Inzidenz der Algodystrophie bei Handgelenksfrakturen

Die Algodystrophie ist eine Begleiterkrankung, die nach Frakturen, aber auch nach Weichteiltraumen oder Operationen auftreten kann. Es handelt sich um ein in mehreren Phasen verlaufendes inflammatorisches Syndrom multifaktorieller Ätiologie, das auch unter Namen wie Sudeck-Syndrom, Kausalgie, sympathische Reflexdystrophie oder kompliziertes regionales Dysfunktionssyndrom (CRDS) geführt wird.

Bereits die vielen Bezeichnungen deuten an, dass es bis heute kein schlüssiges Konzept zur Pathogenese und Therapie der Algodystrophie gibt. Neben verschiedenen anderen Mechanismen wird das Auftreten freier Sauerstoffradikale als mögliche Ursache von Permeabilitätsstörungen im Rahmen des regionalen Entzündungsprozesses diskutiert.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von Vitamin C als prophylaktisch verabreichte, antioxidative Substanz auf die Inzidenz der Algodystrophie bei konservativtherapierten Handgelenksfrakturen. Im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 115 Patienten mit Handgelenksfrakturen untersucht. Getestet wurde eine prophylaktische Behandlung mit täglicher Gabe von 500 mg Vitamin C per os über einen Zeitraum von 50 Tagen gegenüber einer Placebogabe über den gleichen Zeitraum. Zu den Zeitpunkten 1 Woche, 4–5 Wochen, 6–7, 12 und 26 Wochen sowie ein Jahr nach dem Trauma wurden die Patienten anhand einer definierten Symptomliste auf das Vorliegen einer Algodystrophie untersucht.

Die Patientenstichprobe zeigte eine homogene Verteilung der klinisch-sozialen Parameter, wobei insgesamt Frauen häufiger betroffen waren als Männer (80% versus 20%). In der Vitamin C-Gruppe fand sich eine deutlich geringere Inzidenz der Algodystrophie von 7% im Vergleich zu einer von 22% in der Placebogruppe. Ein erhöhtes Risiko eines Sudeck-Syndroms fand sich bei komplizierten Frakturtypen, bei höherem Lebensalter und bei Komplikationen durch die Ruhigstellung im Gipsverband. Eine Korrelation zwischen der Notwendigkeit einer Reposition und der Häufigkeit der Algodystrophie wurde nicht gefunden.

Literatur

Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS: Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 2025–2028.

Weitere Literatur auf Anfrage.

*Dr. med. S. Hoffmann,
Prof. Dr. med. M. Rothmund
Klinikum der Philipps-Universität
Med. Zentrum für Operative Medizin I
Baldingerstraße, 35043 Marburg*

FAZIT

Auf der Basis ihrer Ergebnisse empfehlen die Autoren eine generelle Vitamin-C-Gabe als eine einfache und billige Prophylaxe nicht nur bei Handgelenksfrakturen, sondern auch bei anderen traumatologischen Erkrankungen. Eine prophylaktische Therapiemöglichkeit, zumal wenn so arm an Nebenwirkungen, kann vielleicht etablierte Therapieformen wie die frühfunktionelle physiotherapeutische Behandlung ergänzen.

Bevor jedoch eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann, muss sicherlich eine weitergehende Validierung der beschriebenen Ergebnisse an großen Patientenkollektiven erfolgen, da die vorliegende Arbeit verschiedene Fragen offen lässt. Sie sollte zunächst nur als interessanter Ansatz gesehen werden.

Amiodaron bei der Reanimation von Patienten mit prähospitalen Herzstillstand

Nach den Empfehlungen der American Heart Association ist eine antiarrhythmische Vorbehandlung gegenüber einer Defibrillation bei therapierefraktärer Kammertachykardie bzw. Kammerflimmern „akzeptabel und wahrscheinlich von Nutzen“. Bis heute gibt es jedoch zu dieser therapeutischen Strategie keine einheitlichen und überzeugenden Studienergebnisse. Dies gilt auch für verschiedene Antiarrhythmika, wie z. B. Lidocain, Procainamid, und auch für Magnesium.

Kürzlich wurde eine Studie publiziert (1), in der Amiodaron bei der Reanimation wegen Kammerflimmerns außerhalb des Krankenhauses eingesetzt wurde. Patienten mit tachykardem Herzstillstand erhielten nach drei vergeblichen Defibrillationen 300 mg Amiodaron intravenös oder Placebo (Lösungsmittel). In jeder Patientengruppe waren etwa 250 Patienten.

Patienten, denen Amiodaron verabreicht wurde, hatten eine größere Chance, lebend das Krankenhaus zu erreichen (44%) als die Placebobehandelten (34%). Der Vorteil der Amiodaron-Behandlung zeigte sich in allen Untergruppen. Für eine pharmakologische Wirkung von Amiodaron unter solchen Bedingungen sprach auch, dass hierunter häufiger Hypotension und Bradykardie auftraten als unter Placebo (59% versus 48% bzw. 48% versus 21%). Wahrscheinlich infolge der begrenzten Patientenzahl konnte aber die entscheidende Frage, ob Amiodaron-behandelte Patienten auch eine größere Chance hatten, das Krankenhaus lebend zu verlassen, nicht positiv beantwortet werden.

Von 504 Patienten, die an der Studie teilnahmen, konnten nur 67 (13%) lebend entlassen werden. 33 Patienten gehörten zur Amiodaron-, 34 zur Placebo-Gruppe. Ob man in der Tatsache, dass in der Verum-Gruppe mehr Patienten lebend das Krankenhaus erreichten als in der Placebogruppe, einen therapeutischen Nutzen sehen sollte, ist diskutabel.

Literatur

1. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK et al.: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–878.

*Prof. Dr. med. T. Meinertz
Universitätskrankenhaus Eppendorf
Abteilung Kardiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Das Kernproblem der Reanimation von Patienten mit tachykardem Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses liegt in der niedrigen Gesamtüberlebensrate von nur 13%. Hieran kann Amiodaron als zusätzliche Therapiemaßnahme – nach mehreren vergeblichen Defibrillationen – nichts ändern.

Vermutlich können nur die rechtzeitige Defibrillation (auch durch Laien) und der noch frühere Einsatz von Amiodaron (z. B. schon nach der ersten vergeblichen Defibrillation) die Überlebenschance dieser Patienten erhöhen.

Profitieren Patienten über 80 Jahre von einer antihypertensiven Behandlung?

Während der Nutzen einer antihypertensiven Therapie bei Patienten im mittleren Lebensalter und auch bei Patienten über 60 Jahre unbestritten ist, ist dies bei Patienten über 80 Jahre offen. Französische Autoren gingen dieser Frage mittels Meta-Analyse nach. Sie werteten die Daten von Patienten über 80 Jahre aus, die in randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen worden waren. Sie fanden heraus, dass die antihypertensive Behandlung zu einer um 34% niedrigeren Rate an tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen führte. Auch

für Herzinfarkt und Herzversagen konnte ein günstiger Einfluss gezeigt werden. Die Gesamtmortalität wurde jedoch nicht nennenswert beeinflusst.

Obwohl sich die Studie auf ein relativ großes Zahlenmaterial (874 behandelte Patienten, 796 Kontrollen) stützen kann, sind die Autoren mit ihrer Schlussfolgerung sehr vorsichtig und fordern eine Bestätigung ihrer Ergebnisse durch weitere, gut geplante Untersuchungen. Auch weisen sie darauf hin, dass ihre Ergebnisse natürlich wenig

über eine eventuell durch die Therapie bedingte Verbesserung der Lebensqualität aussagen können. Jedenfalls aber kann man nach der Meinung der Autoren beim derzeitigen Wissensstand einem **Patienten über 80 Jahre eine antihypertensive Therapie nicht vorenthalten**.

Literatur

Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999; 353: 793-796.

HÖ

Rekombinantes Leptin – die Wunderwaffe gegen Adipositas?

Englische Autoren berichten über die erfolgreiche Behandlung eines adipösen Mädchens mit rekombinantem Leptin. Bekanntlich handelt es sich bei Leptin um ein Hormon, welches im Speicherfettgewebe produziert wird und dem Gehirn das Signal gibt, dass weitere Nahrungsaufnahme unnötig ist.

Das behandelte Mädchen war 14 Jahre alt, 140 cm groß und 94,4 kg schwer. Es ließ sich bei ihr kein Leptin-Spiegel nachweisen. Sie war nach klinischem Eindruck präpubertär und vollständig gesund. Sie erhielt jeden Morgen 0,028 mg Leptin/kg fettfreier Körpermasse subkutan für insgesamt 12 Monate. Die Patientin, die vorher stets hungrig war, zeigte bereits nach 7 Tagen eine deutliche Veränderung ihres Essverhaltens. Sie aß so viel und in der gleichen Geschwindigkeit wie ihre Geschwister. Auch versuchte sie nicht mehr, sich heimlich oder zwischen den Mahlzeiten Essen zu besorgen. Sie nahm innerhalb eines Jahres kontinuierlich von 94 kg auf etwa 77 kg ab.

Werden wir also damit rechnen können (oder müssen?), dass wir zukünftig die Leptin-Spiegel bei unseren Adipösen

messen und evtl. Leptin wie Insulin ersetzen müssen? Es bedarf nur geringer Phantasie, um sich vorzustellen, was dies für den Hausarzt und sein Arzneimittelbudget bedeutet. Doch noch ist es nicht so weit: In einem Herausgeberkommentar (Editorial) zu dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, dass dieses Mädchen physiologische Dosen Leptin bekam, die gut örtlich vertragen wurden. Wenn man aber adipösen Patienten ohne primär erniedrigten Leptin-Spiegel durch die Injektion von Leptin helfen will, werden Dosen nötig, die örtlich schlecht vertragen werden.

Ein weiterer Aspekt: Wenn ein Mensch gefastet und damit Fettgewebe abgebaut hat, sinkt der Leptin-Spiegel, was zu Hungergefühl führt. Dies ist wohl die Erklärung dafür, dass die meisten Patienten nach Fastenkuren schnell wieder zunehmen. Vielleicht würde hier eine Nachbehandlung mit Leptin Abhilfe schaffen. Bemerkenswert ist auch, dass das Körpergewicht durch ein Hormon (Leptin) entscheidend beeinflusst wird, sodass die alte Behauptung der Dicken, „das muss doch an den Drüsen liegen“, doch nicht so abwegig ist, wie wir Ärzte stets geglaubt haben.

Literatur

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al: Effect of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999; 341: 879-884.

Prof. Dr. med. Dietrich Höfler, Darmstadt

FAZIT

Bei angeborenem Fehlen von Leptin zeigt eine subkutane Injektion des Hormons als therapeutische Maßnahme zur Gewichtsregulierung Erfolge. Ob allerdings eine Therapie der gewöhnlichen Fettsucht mit Leptin möglich sein wird, ist noch offen.

Blutzucker verletzungsfrei messen: Das Blutzucker-Anzeigesystem GlucoWatch®

Bald könnte Ihr Diabetes-Patient – aus der Laienpresse oder dem Internet informiert – Ihnen von der GlucoWatch® der Firma Cygnus Therapeutic Systems erzählen. Der Hersteller hat seinen Firmensitz in Redwood City/Kalifornien, also in der Gegend, wo die Mammutbäume wachsen. Dieses Messsystem der Firma Cygnus kann zum Mammutbaum der Blutzuckermessung (und des Budgets) heranwachsen. Es misst verletzungsfrei, automatisch und kontinuierlich. Es kann unauffällig in Form einer (dicken) Armbanduhr getragen werden, die Daten können gespeichert und dann mit einem PC ausgedruckt werden. Die GlucoWatch® (ca. DM 600) ist für die Herstellerfirma gewinnträchtig, weil sie einen Messstreifen, den GlucoPad (ca. DM 8), benötigt, der täglich ausgetauscht werden muss.

Wie nun soll dieses „kalifornische Wunderding“ funktionieren?

Vom Hersteller kann man erfahren, dass unter dem Gerät ein GlucoPad-Teststreifen angebracht wird, der auf unterschiedliche Zuckerkonzentrationen reagiert. Woher aber kommt der für die Reaktion nötige Zucker? Die Antwort auf diese Frage ist verblüffend einfach. Er wird von einem winzigen elektrischen Strom, der durch die Haut fließt, aus der Haut heraus und auf den GlucoPad befördert. Diesen Vorgang nennt man *reverse Iontophorese* oder *Elektroosmose*. Die aus dem Körper gewonnene Glucose löst eine chemische Reaktion im GlucoPad aus, bei der Elektronen freigesetzt werden. Diese Elektronen werden von einem Biosensor gemessen. Das System ist dem heute gebräuchlichen und uns geläufigen System sehr ähnlich. Im Abstand von jeweils 30 Minuten zeigt das Gerät den neuen Blutzuckerwert an. Zu Beginn der Messungen am Morgen muss allerdings eine gewöhnliche Messung im Kapillarblut gemacht werden, um das Gerät erst einmal einzustellen.

Nach einer Publikation (1) lässt sich zeigen, dass die GlucoWatch® in der Lage ist, sowohl hohe als auch niedrige Glucosespiegel nachzuweisen. Auch die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Werte erreicht die der herkömmlichen Methoden. Jedoch sind alle Autoren entweder Angehörige der Herstellerfirma oder „paid consultants“ (bezahlte Berater).

Die ersten auf dem Markt erhältlichen Geräte dürften u. E. nur dann zuverlässig funktionieren, wenn sie sehr exakt und kritisch von speziell damit befassten Ärzten oder MTAs angelegt und abgelesen werden. Bis zur Anwendungsreife durch Patienten dürfte es noch ein langer Weg sein.

Übrigens – die GlucoWatch® ist gewissermaßen die Umkehrung dessen, was der Hersteller Cygnus ansonsten produziert. Normalerweise ist die Firma damit beschäftigt, Pflaster zu entwickeln, um damit Arzneistoffe „in den Körper hineinzubringen“.

Bettruhe – in vielen Fällen eher nachteilig

Australische Autoren gingen mit Hilfe von Medline der Frage nach, wie randomisierte Studien ausgingen, die Bettruhe als direkte therapeutische Maßnahme mit frühem Aufstehen verglichen.

Bei Bettruhe nach Eingriffen (Lumbalpunktion, Spinalanästhesie, Herzkatheter u. a.) fanden sich mehr Arbeiten, die negative Ergebnisse zeigten als positive. Das Gleiche ergab sich bei Krankheitszuständen (Lumbago acuta, unkomplizierter Myokardinfarkt, Lungentuberkulose, rheumatoide Arthritis, akute infektiöse Hepatitis u. a.). Insgesamt fanden sich bei 24 Arbeiten, die Bettruhe nach Eingriffen zum Gegenstand hat-

Literatur

Tamada JA, Garg S, Jovanovic L et al.: Noninvasive glucose monitoring – comprehensive clinical results. Cygnus Research Team. JAMA 1999; 282: 1839–1844.

Prof. Dr.-Ing. Peter Koeppel
Endestraße 40, 14109 Berlin

FAZIT

Das GlucoWatch®-Verfahren – die (fast) unblutige, fortlaufende Messung des Blutzuckers durch ein Gerät in der äußeren Form einer Armbanduhr – könnte in der Hand von Geübten die Diabetes-Einstellung wesentlich verbessern. Eine routinemäßige Anwendung des Gerätes durch den Laien im Sinne eines Ersatzes der bisherigen Verfahren erscheint derzeit weder medizinisch sinnvoll noch praktikabel und auch nicht ökonomisch vertretbar.

ten, keine, die eine eindeutige Besserung, jedoch acht, die eine deutliche Verschlechterung zeigten. In 15 Arbeiten, die Bettruhe als Behandlung einer Erkrankung zum Gegenstand hatten, wird in keinem Falle von einer Besserung, in 9 Arbeiten von einer deutlichen Verschlechterung berichtet.

Literatur

Allen C, Glasziou P, Del-Mar C: Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. Lancet 1999; 354: 1229–1233.

HÖ

Wirksamkeit von Thalidomid in der Behandlung des refraktären multiplen Myeloms

Thalidomid, in den Jahren 1957–1961 in Deutschland als Schlafmittel (Contergan®) angewendet und wegen seiner starken Teratogenität vom Markt genommen, erlebt derzeit aufgrund seiner immunmodulatorischen, antiinflammatorischen und antiangiogenen Wirksamkeit eine Renaissance. Die Substanz wurde inzwischen von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung des Erythema nodosum leprosum zugelassen.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte insgesamt 84 Patienten mit vorbehandeltem und progredientem multiplen Myelom (1). Die meisten dieser Patienten hatten zuvor 1 oder 2 Zyklen einer Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation erhalten. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Abnahme des Paraproteins in Serum oder Urin um mindestens 25%. Begonnen wurde mit einer täglichen Dosis von 200 mg Thalidomid, die alle 2 Wochen um 200 mg bis zum Erreichen der Zieldosis von 800 mg gesteigert wurde. Knapp ein Drittel der Patienten (n = 27; 32%) sprach auf Tha-

lidomid an, wobei 19 Patienten eine Abnahme des Paraproteins um $\geq 50\%$ zeigten und bei 2 Patienten eine komplette Remission erzielt werden konnte. Bei 12 der 27 Patienten kam es während des Beobachtungszeitraumes (12–16 Monate) zu einem erneuten Progress des multiplen Myeloms. Fast alle Patienten, die Thalidomid in der Dosierung von 400 mg/Tag oder in höherer Dosierung einnahmen, berichteten über Nebenwirkungen wie Verstopfung, Schwäche oder Müdigkeit und Somnolenz. Insgesamt 9 Patienten brachen die Behandlung mit Thalidomid wegen Unverträglichkeit ab.

Die in dieser Phase II-Studie beobachtete Wirksamkeit von Thalidomid bei Patienten mit intensiv vorbehandeltem Plasmozytom ist bemerkenswert, jedoch bleiben zahlreiche Fragen noch unbeantwortet (2).

Literatur

1. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341: 1565–1571.

2. Raje N, Anderson K: Thalidomide – a revival story. N Engl J Med 1999; 341: 1606–1608.

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Robert-Rössle-Klinik
Abt. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité, Campus Berlin-Buch
Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin

FAZIT

Thalidomid führt bei etwa einem Drittel der Patienten mit intensiv vorbehandeltem multiplen Myelom zu einer deutlichen Abnahme des Paraproteins. Die antitumoröse Wirksamkeit muss in weiteren kontrollierten klinischen Studien bestätigt werden. Die Ergebnisse von kürzlich begonnenen Studien bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, z. B. Thalidomid als Monotherapie im Vergleich zur Standardtherapie mit Melphalan plus Prednison oder als Kombination mit Chemotherapie, werden mit Spannung erwartet.

Saccharomyces boulardii bei Antibiotika-induzierten Durchfällen?

Bei 20 bis 50% der mit Antibiotika behandelten Patienten treten in Abhängigkeit vom verabreichten Medikament und der Dauer der Therapie Durchfälle auf. Ursache hierfür ist eine teilweise Ausrottung der Darmflora. Insbesondere werden die anaeroben Keime in Abhängigkeit vom verabreichten Antibiotikum stark reduziert. Das Spektrum reicht von einer leichten Diarrhoe, einer Kolitis mit uncharakteristischen Entzündungsscheinungen bis hin zur lebensbedrohlichen pseudomembranösen Kolitis.

Antibiotika-induzierte Durchfälle sollten immer Anlass sein, nach *Clostridi-*

um difficile durch Nachweis der Toxine im Stuhl zu suchen. Nur bei *negativem* Ausfall des Testes darf eine Therapie *ohne* das spezifische Medikament (*Vancomycin, Metronidazol*) eingeleitet werden. Bei schwerer Symptomatik sind der Elektrolyt- und Wasserhaushalt auszugleichen. Patienten mit milder Diarrhoe bedürfen keiner Behandlung. Die Selbstheilungstendenz ist groß.

Immer wieder wird dafür geworben, in derartigen Fällen das Präparat **Perenterol®** einzusetzen. Dieses Produkt ist seit vielen Jahren bekannt und enthält eine größere Menge **Saccharomyces boulardii**, eines

Hefepilzes, der angeblich dazu beitragen soll, die Stuhlflora zu normalisieren. Hierzu gibt es eine größere Anzahl von **Arbeiten, von denen jedoch keine so recht überzeugen will**. Auch eine neuere Arbeit kann hier nicht recht weiterhelfen. Da das gesamte Krankheitsbild eine starke Selbstheilungstendenz aufweist und der wissenschaftliche Nachweis einer erfolgreichen Anwendung von *Saccharomyces boulardii* nicht erbracht ist, kann die immerhin nicht ganz billige Therapie (Tagestherapiekosten ca. 4 DM) von der AkdÄ nicht empfohlen werden. In vielen Fällen kann man mit Joghurt den gleichen „Erfolg“ erzielen, denn Joghurt enthält bekanntlich auch diverse Hefearten, die den Darm im Sinne einer Bioregulation beeinflussen können.

Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam,
München

3. Rostocker Antibiotikatage

Grundlagen, Klinik und Praxis

8. bis 9. September 2000

im Klinikum der Universität Rostock

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Bernd Drewelow
Abteilung Klinische Pharmakologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Schillingallee 70, D-18055 Rostock
Tel.: 03 81/4 94-57 80 oder -81; Fax: 03 81/4 94-57 49
in Kooperation mit
der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern,
der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern,
der Apothekerkammer Mecklenburg-Vorpommern,
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Koordination:

Hans-Jürgen Upmeyer
Good Clinical Programs GmbH
Radspieler Straße 8, 81927 München
Tel.: 0 89/ 92 88 00 49; Fax: 0 89/ 92 88 00 96

Ort:

Hörsaal/Bibliothek im Institutsgebäude Schillingallee 70

Organisatorische Leitung:

Dr. rer. nat. Rainer Wacke
Abteilung Klinische Pharmakologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Schillingallee 70; 18055 Rostock
Tel.: 03 81/4 94-57 77; E-mail: rainer.wacke@med.uni-rostock.de

Teilnehmer:

- Interessierte Fachärzte aller Fachrichtungen
- Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin, Chirurgie, Allgemeinmedizin, Kinderheilkunde, Anästhesie und Intensivtherapie, Augenheilkunde, HNO-Heilkunde, Medizinische Mikrobiologie, Pharmakologie und Toxikologie, Klinische Pharmakologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urologie, Hygiene-Fachrichtungen
- Interessierte Apotheker
- Mitarbeiter pharmazeutischer Unternehmen
- Ärzte im Praktikum
- Studenten, insbesondere im praktischen Jahr

Teilnahmegebühren:

Ärzte, Naturwissenschaftler: 160,- DM
AIP: 50,- DM
Tageskarte: 80,- DM
Studenten: kostenfrei
(auf Anfrage bei vorhandener Kapazität)
(inkl. Verpflegung und Rahmenprogramm)

Anmeldung:

Tel.: 03 81/4 94-57 80 oder -81
Fax: 03 81/4 94-57 49
E-mail: antibiotikatage@med.uni-rostock.de

Sonstiges:

Durch die Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern wurde diese Veranstaltung mit 12 Fortbildungspunkten anerkannt. Die Veranstaltung ist AIP-geeignet.

Aktuelle Informationen unter:

<http://www-ipharma.med.uni-rostock.de/antibiot.htm>

Programm

Freitag, 8. September 2000

8.30–9.00 Uhr **Begrüßung und Einführung**

Klinisch-pharmakologische, toxikologische und mikrobiologische Grundlagen

9.00–9.30 Uhr **Wechselwirkungen bei der Therapie mit Antibiotika**
Prof. Dr. med. Werner Siegmund, Greifswald

9.30–9.50 Uhr **Resistenzentwicklung bei Staphylokokken und anderen grampositiven Erregern**
Prof. Dr. med. Heidrun Schmidt, Rostock

9.50–10.10 Uhr **Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin: Gefährdung für den Menschen?**
Prof. Dr. Stefan Schwarz, Celle

10.10–10.30 Uhr **Unerwünschte Wirkungen von Antibiotika: Anwendung von Fluorchinolonen in der Pädiatrie?**
Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Berlin

10.30–10.50 Uhr **Neue Antibiotika**
Prof. Dr. med. Bernd Drewelow, Rostock

10.50–11.20 Uhr **Pause**

Infektionen im Krankenhausbereich

11.20–11.35 Uhr **Nosokomiale Pneumonie**
Dr. med. Matthias Heimesaat, Berlin

11.35–11.50 Uhr **SIRS, Sepsis und Multiorganversagen**
Dr. med. Sven Förster, Rostock

11.50–12.10 Uhr **Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin**
OA Dr. med. Jochen Schubert, Rostock

12.10–12.30 Uhr **Stellenwert der Antibiotika-Therapie bei sekundärer Peritonitis**
Prof. Dr. med. Hannes Wacha, Frankfurt/M.

12.30–12.50 Uhr **Infektionsprophylaxe und Therapie der akut nekrotisierenden Pankreatitis**
OA Dr. med. Ulrich Adam, Rostock

12.50–14.15 Uhr **Mittagspause**

14.15–14.35 Uhr **Katheter- und Fremdkörperinfektionen**
Prof. Dr. med. Christian Tauchnitz, Leipzig

14.35–14.55 Uhr **Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen**
Dr. med. Jana Laskowski, Rostock

14.55 – 15.15 Uhr **Infektionen nach Auslandsaufenthalten**
Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger, Rostock

15.15 – 15.40 Uhr **Pause**

Ökonomische und juristische Aspekte, Verordnungsanalysen

15.40 – 15.55 Uhr **Antibiotikaverordnung aus der Sicht des Krankenhausapothekers**
Apothekerin Beatrice Heidtmann, Rostock

15.55 – 16.10 Uhr **Antibiotikaverordnung aus der Sicht des niedergelassenen Apothekers**
Apothekerin Ulrike Wiechmann, Güstrow

16.10 – 16.30 Uhr **Analyse der ambulanten Antibiotikatherapie in Mecklenburg-Vorpommern**
Carmen Sordyl, Schwerin; Dr. med. Jochen Seidel, Schwerin

16.30 – 16.50 Uhr **Gesundheitsreform 2000 – Konsequenzen für den Arzt aus juristischer Sicht**
RA Jörn Schroeder-Printzen, Potsdam

Samstag, 9. September 2000

„State of the art“ – Präsentationen

8.30 – 9.15 Uhr **Therapie von (Herpes-)Virusinfektionen**
Prof. Dr. med. Peter Wutzler, Erfurt

9.15 – 10.00 Uhr **Therapie systemischer Pilzinfektionen**
PD Dr. med. Markus Ruhnke, Berlin

10.00 – 10.15 Uhr **Pause**

Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich

10.15 – 10.35 Uhr **Antibiotikatherapie im Kindesalter**
PD Dr. med. Marianne Wigger, Rostock

10.35 – 10.55 Uhr **Therapie der COPD**
Dr. med. Manfred Möller, Hanau

10.55 – 11.15 Uhr **Pneumonie (community acquired pneumonia)**
Dr. med. Matthias Heimesaat, Berlin

11.15 – 11.35 Uhr **Therapie von HNO-Infektionen (Otitis, Sinusitis, Tonsillitis)**
Prof. Dr. med. Burkhard Kramp, Rostock

11.35 – 12.15 Uhr **Pause**

12.15 – 13.45 Uhr **Interdisziplinäre Falldemonstrationen**
Schwerpunkt: Atemwegsinfektionen