

Als Anfang des 20. 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. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
Dr. med. M. Schutte; R. Bartscherer

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Geschäftsführer: Prof. Dr. med. H. Berthold
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04 -528
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
e-mail: akdae@t-online.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11/9053586, Telefax: 02 11/9053636
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 35,- (für Studenten/AiP: EUR 18,-; 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 2002

Editorial

Antibiotika in Futtermitteln für Schlachttiere – ist es 5 vor 12 oder bereits später? Seite 2

Therapie aktuell

Opioid-Therapie bei nicht-tumorbedingten Schmerzzuständen Seite 3
ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten kombinieren? Seite 4
Therapie des Pseudo-Krupp Seite 5
Mukolytika zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Bronchitis – eine sinnvolle Indikation? Seite 6
Bisher Cerivastatin (Lipobay®) – was nun? Seite 7

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Almotriptan, ein weiteres Triptan zur Behandlung akuter Migräne-Attacken Seite 8
Malarone, ein neues Malaria-Mittel Seite 8
Dexibuprofen – ein neues NSAR? Seite 9
Orales Kontrazeptivum mit dem neuen Gestagen „Drosperinon“ Seite 10

Aus der Praxis – Für die Praxis

Impfung gegen Zytomegalie-Infektion? Seite 11

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Fluorochinolone: Entzündungen und Rupturen der Achillessehne Seite 12
Risiko gastrointestinaler Blutungen bei der Langzeiteinnahme von Acetylsalicylsäure Seite 13
Metformin – eine unendliche Geschichte Seite 14
Schleichende Lithium-Intoxikation (Fallbericht) Seite 15
Diabetes insipidus durch Ofloxacin Seite 15
Antidepressiva und obere gastrointestinale Blutung Seite 16
Clozapin und Olanzapin als Auslöser eines Diabetes ? Seite 16
ZNS-Reaktionen unter Cephalosporinen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Seite 17
Höhere Dosen von Beta-Carotin sind gefährlich Seite 17
Myoklonus als Folge einer gleichzeitigen Therapie mit Trazodon und Fluoxetin Seite 17

Die preisgünstige Verordnung

Lisinopril Seite 18

Zitate

Lisinopril zur Prophylaxe der Migräne? Seite 19
Flugreisen und Lungenembolie Seite 19

... was uns sonst noch auffiel

Kinderwunsch und Folsäure gehören zusammen – Verminderung des Auftretens von Spina bifida durch Folsäuresupplementierung Seite 20
Die Dummen sterben nicht aus – oder doch? Germanium als Nahrungsergänzungsmittel, nicht nur unsinnig, sondern auch gefährlich Seite 20

Antibiotika in Futtermitteln für Schlachttiere – ist es 5 vor 12 oder bereits später?

Bei Anwendung von Antibiotika beim Menschen haben wir Ärzte unsere Lektion gelernt: ein unqualifizierter Einsatz der „Wunderwaffe“ führt zur Resistenzentwicklung und mindert den Erfolg der Therapie bis hin zu schwersten Erkrankungen, die jeglichem Therapieversuch trotzen. Der gezielte, verantwortungsbewusste Einsatz von Antibiotika ist daher ein wichtiges Lehr- und Lernziel der studentischen Ausbildung und immer wiederholtes Thema ärztlicher Fortbildung. Eine gut kontrollierte Anwendung von Antibiotika charakterisiert ein funktionierendes Krankenhaus-Qualitätsmanagement.

Aber was nützt alles Bemühen, wenn anderenorts völlig konträres Verhalten vorherrscht? Die Zugabe von Antibiotika zu tierischen Futtermitteln ist die übliche Praxis seit über 30 Jahren in der Fleischproduktion. Die Zugabe erfolgt als „Wachstumsförderer“ während der Aufzucht und der Periode des Fettansatzes, um „gesundheitliche Probleme“ im Gastrointestinaltrakt der Tiere anzugehen. Mit anderen Worten: es soll eine bessere Futtermittelverwertung erzielt werden. Tatsächlich ist der Erfolg sehr bescheiden: die Hausfrau müsste an der Fleischtheke nur wenige Cent pro Kilo mehr bezahlen, wenn keine Antibiotika verwendet würden. Der größte Erfolg wird verständlicherweise dort erzielt, wo allgemeinhygienische Maßnahmen bei der Tierhaltung hintangestellt werden.

Die Mengen, welche in dieser „Indikation“ eingesetzt werden, sind enorm: wie wohl aus Vertraulichkeitsgründen genaue Angaben unter dem Mantel des Schweigens verborgen werden, gehen vertrauenswürdige Schätzungen (1) davon aus, dass jährlich für die Tierernährung 11,2 Millionen kg, für die Behandlung von Tieren 0,9 Millionen kg und für die Behandlung von Menschen 1,3 Millionen kg Antibiotika eingesetzt werden. Der nichttherapeutische Ein-

satz von Antibiotika in der Tiermast ist also 10-mal so hoch wie der therapeutische Einsatz für kranke Menschen.

Die Verwendung von Antibiotika in der Tiermast ist seit 30 Jahren Gegenstand erbitterter Diskussionen: hier die gesundheitlichen Belange des Menschen und da eine angeblich „moderne“ Tierhaltung mit dem Hauptziel, die Produktionskosten herabzusetzen. Sicherlich, in der EU konnte ein Verbot für eine Vielzahl von „antibiotischen Leistungssteigerern“ durchgesetzt werden. 1999 wurden weitere sechs Antibiotika verboten, dennoch verblieben vier Antibiotika auf dem Futtermarkt.

Das Problem ist, gezielt nachzuweisen, dass aus der Anwendung eines bestimmten Antibiotikums resistente Bakterienstämme resultieren, welche bei Erkrankungen zu therapeutischen Problemen führen. Eine kürzlich publizierte Studie (2) aus Dänemark zeigt, dass Glycopeptid-resistente und Streptogramin-resistente Stämme von *Enterococcus faecium*, welche von Hühnerfleisch aus dem Handel und Fleisch eines frisch geschlachteten Schweines isoliert und Probanden oral zugeführt wurden, den Darm dieser gesunden Versuchspersonen kolonisieren konnten. Damit ist die Gefahr verbunden, dass ein molekularer Transfer der Resistenz von mit Fleisch zugeführten nicht humanpathogenen Keimen auf humanpathogene Keime erfolgt. Die Autoren fordern deshalb, endlich mit der Praxis der Verfütterung von Antibiotika Schluss zu machen. Taiwanische Autoren berichteten kürzlich über die Übertragung von Fluorochinolon-resistenten *S. enterica* (Serotyp *cholerae suis*) vom Schwein auf den Menschen und fordern für ihr Land das Verbot von Fluorochinolonen im Tierfutter (4).

Andererseits ist auch der therapeutische Einsatz von Antibiotika bei Schlachttie-

ren nicht ohne Probleme (1): mit dem therapeutischen Gebrauch dieser Arzneimittel steigt die Häufigkeit Fluorochinolon-resistenter Stämme von z.B. *Campylobacter jejuni* bei schlachtfähigen Tieren an.

Auch in der Antibiotikatherapie bei Patienten kann sicherlich noch einiges verbessert werden (und wir bemühen uns u.a. auch in diesem Blatt, dazu einen Beitrag zu leisten). Dennoch: Antibiotika, die beim Menschen Einsatz finden, sollten nicht beim Tier eingesetzt werden, auch nicht zur gezielten Behandlung von Infektionen. Der subtherapeutische Einsatz von Antibiotika als „Wachstumsförderer“ und Masthilfe bei Schlachttieren sollte vollständig verboten werden. Letztlich würden Mensch und Tier davon profitieren (3).

Literatur

1. Gorbach SL: Antimicrobial use in animal feed – time to stop. *N Engl J Med* 2001; 345: 1202–1203.
2. Sørensen TL, Blom M, Monnet DL et al.: Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001; 345: 1161–1166.
3. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE: Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 14: 327–335.
4. Cheng-Hsun C et al.: The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype *cholerae suis*. *N Engl J Med* 2002; 346: 413–419.

AkdÄ

Opiooid-Therapie bei nicht-tumorbedingten Schmerzzuständen

Die medikamentöse Therapie von Nicht-Tumorschmerzen mit starken Opioiden wurde 1990 erstmalig in Deutschland publiziert (3) und löste heftige Reaktionen aus. Schon 10 Jahre danach scheint eine solche Therapie für viele eine so klare Selbstverständlichkeit, dass jetzt eher vorsichtige Stimmen angezeigt sind. Die alten Mythen, dass Opioide abhängig machen, alle Patienten sedieren und gefährlich sind, sind von neuen Mythen abgelöst worden: Es stimmt nicht, dass alle starken Schmerzen von Opioiden gelindert werden können.

Die kurzfristige Wirksamkeit von Opioiden bei Nicht-Tumorschmerz ist in der Literatur gut belegt. Langzeitstudien fehlen dagegen weitgehend oder sind nicht kontrolliert. Alle vorliegenden Daten belegen aber, dass in der Wirksamkeit und hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Unterschiede in der Behandlung zwischen Tumorschmerz und Nicht-Tumorschmerz bestehen (2).

Es gibt Einschlusskriterien für diese Therapie, die strikt erfüllt sein müssen (s. Tab. 1). Da chronischer Schmerz eine biopsychosoziale Erkrankung ist, müssen zur Diagnostik und Therapie neben den biologischen Aspekten auch die psychosozialen bedacht werden. Daher fordern die meisten Empfehlungen ein interdisziplinäres Konsil (oder eine Schmerzkonferenz) vor einer Langzeit-Opioidgabe. Eine sorgfältige Aufklärung muss u.a. auf mögliche immunologische und hormonelle Nebenwirkungen der Opioide (Immunsuppression, Libidoverlust) oder evtl. Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit zielen.

Bei der Therapie sollten nur Retardpräparate (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon) eingesetzt werden oder Opioide mit langer Wirkungsdauer (Buprenorphin, Fentanyl-Pflaster).

In der Initialphase muss eine Titration

mit engmaschiger Kontrolle erfolgen. Hier ist zu prüfen, ob ein adäquates Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkungen besteht. Ebenso ist zu prüfen, ob die gewünschte Verbesserung der Funktion erreichbar ist: bessere Beweglichkeit, erhöhte soziale Kontakte. Bei unklaren Befunden sollte ein interdisziplinäres Team konsultiert werden.

Die weitere Verschreibung (Abbruchkriterien s. Tab. 2) sollte nur durch einen einzigen Arzt erfolgen, um eine wirksame Kontrolle zu gewährleisten. Eventuelle Nebenwirkungen wie z. B. Obstipation sind zu behandeln. Hier ist neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr und entsprechender Diät auch ausreichende Bewegung anzuraten. Bei anhaltenden nicht tolerablen Nebenwirkungen kann auf ein anderes Opioide gewechselt werden oder es muss auf eine weitere Opioide-Therapie verzichtet werden. Neu auftretende Nebenwirkungen unter Dauertherapie können aber auch ein Anzeichen für eine relative Überdosierung sein und sollten zu einem Versuch mit Dosisreduktion führen.

Mögliche Indikationen für Opioide sind chronische Rückenschmerzen, Rheuma, Osteoporose, neuropathische Schmerzen. Bei diesen Indikationen ist eine positive Wirkung durch Opioide auch belegt. Eine problematische Indikation sind Kopf- und Gesichtsschmerzen. Bei Kindern sollten Opioide nur unter sehr enger Indikation eingesetzt werden, da keine Erfahrungen mit jahrzehntelanger Opioide-Therapie vorliegen. Überhaupt sollte klar sein, dass Opioide bei Nicht-Tumorschmerz keine lebenslange Therapie sein sollten. Opioide sollten grundsätzlich neben der Schmerzlinde- rung eine gleichzeitige Funktionsverbesserung bewirken, die dann nach einiger Zeit zum Absetzen der Opioide führen kann.

Prinzipielle Unterschiede zwischen den schwachen Opioiden (WHO-Stufe II; Tramadol, Tilidin-Naloxon) und den starken Opioiden (WHO-Stufe III; Morphin, Oxycodon, Fentanyl-Pflaster) bestehen nicht. Alle Wirkungen und Nebenwirkungen können auch durch schwache Opioide ausgelöst werden.

Tabelle 1: Einschlusskriterien (modifiziert nach Dertwinkel et al. [1])

Kausale Therapie unmöglich oder erfolglos
Andere Medikamente erfolglos
Psychogenese ausgeschlossen
Medikamenten-/Alkoholabusus ausgeschlossen
Regelmäßige Kontrollen möglich
Therapietreue (compliance) des Patienten ist zu erwarten
Ein einzelner verantwortlicher Arzt
Regelmäßige Dokumentation

Tabelle 2: Abbruchkriterien (modifiziert nach Dertwinkel et al. [1])

Fehlende Schmerzreduktion
Fehlende Funktionsverbesserung
Unkontrollierte Dosissteigerung
Einnahmeunregelmäßigkeiten
Arztwechsel

Hier sind besonders kurz wirksame Opioide wegen der schnellen und kurzen Anflutung im Gehirn mit den entsprechenden psychischen Nebenwirkungen gefährlich. Dagegen ist die Gefahr von psychischer Abhängigkeit bei retardierten Opioiden – und bei regelrechter Verabreichung! – gering, sollte aber bei der Indikation Nicht-Tumorschmerz nicht vernachlässigt werden.

Opioide sind sichere und wirksame Medikamente zur Therapie starker Schmerzen. Es gibt – im Gegensatz zu fast allen anderen Medikamenten – kaum Berichte über lebensbedrohliche Komplikationen bei der regelrechten Einnahme von Opioiden. Diese Sicherheit kann nur aufrecht erhalten bleiben, wenn klare Regeln (s. Tab. 1 und 2) eingehalten werden.

Literatur

1. Dertwinkel R, Wiebalck A, Zenz M, Strumpf M: Orale Opioide zur Langzeittherapie chronischer Nicht-Tumorschmerzen. *Anaesthesist* 1996; 45: 495–505.
2. WHO-Cancer Pain Relief. World Health Organisation, 2nd ed., Genf 1996.
3. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A: Orale Opiattherapie bei Patienten mit „nicht-malignen“ Schmerzen. *Der Schmerz* 1990; 4: 14–21.

*Prof. Dr. med. Michael Zenz
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-
und Schmerztherapie
Universitätsklinik Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
44789 Bochum*

FAZIT

Opioide bewähren sich in der Therapie von Nicht-Tumorschmerzen. Die Regeln des WHO-Stufenschemas für Tumorschmerzen (regelmäßige Gabe, nicht-invasive Applikation, stufenweises Vorgehen) gelten auch bei Nicht-Tumorschmerz. Die Indikationen zum Einsatz von Opioiden bei Nicht-Tumorschmerz sind allerdings erheblich enger. In einem biopsychosozialen Konzept chronischer Schmerzen stellen Opioide nur einen Baustein dar, der nicht allein stehen sollte. Physiotherapie, Verhaltenstherapie, autogenes Training u. a. sind notwendige gleichzeitige Therapiebausteine.

ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten kombinieren?

Beim Vergleich von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten stellen sich vor allem zwei Fragen:

1. Ist bei einer der bekannten oder im Fall der Angiotensin II-Rezeptorantagonisten zum Teil noch erwarteten Indikationen (Blutdrucksenkung, Behandlung der Herzinsuffizienz, Nephroprotektion bei Diabetes mellitus) eine Überlegenheit dieser Substanzen nachzuweisen, die unter anderem ihren deutlich höheren Preis (mittlere DDD-Kosten 1,87 DM gegenüber 1,02 DM nach Arzneiverordnungs-Report 2000; [1]) rechtfertigt?
2. Langfristig interessanter ist die pathophysiologische Frage, ob eine sequenzielle Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch ACE-Hemmer plus Angiotensin II-Rezeptorantagonisten sinnvoll sein kann. Für diese Kombination spricht die Tatsache, dass Angiotensin II nicht nur über das Konversionsenzym aus Angiotensin I gebildet wird, sondern dass hierzu auch andere zum Teil organgebundene Enzymsysteme in der Lage sind. Ferner kann durch die ausschließliche Blockade des Angiotensinrezeptors Typ 1 das noch zur Verfügung stehende An-

giotensin II den Angiotensinrezeptor Typ 2 intensiver stimulieren.

Mogensen et al. (2) behandelten 197 Patienten mittleren Alters mit Hypertonie, nicht insulinabhängigem Diabetes und Mikroalbuminurie mit Candesartan und Lisinopril. 99 Patienten erhielten nach einer 4-wöchigen Placeboperiode täglich 16 mg Candesartan, 98 Patienten täglich 20 mg Lisinopril jeweils über 12 Wochen. Anschließend wurde bei 66 der mit Candesartan Behandelten die Therapie für weitere 12 Wochen fortgeführt, sowie bei 64 der mit Lisinopril Behandelten. Die übrigen 67 Patienten erhielten in dieser Zeit beide Medikamente in Kombination in den genannten Dosen. Die Studie war prospektiv, randomisiert und doppelblind.

Am Ende der ersten 12-Wochenperiode war der Blutdruck unter Lisinopril gering stärker gefallen als unter Candesartan, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch die Abnahme des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses im Urin war unter Lisinopril etwas stärker als unter Candesartan ($p = 0,058$).

Unter der Kombinationsbehandlung sanken erwartungsgemäß der systolische und diastolische Blutdruck im Ver-

gleich zur fortgeführten Monotherapie signifikant stärker. Dagegen war die weitere Besserung der Albuminurie nur signifikant im Vergleich zur Candesartan-Monotherapie, nicht jedoch im Vergleich zur Lisinopril-Monotherapie.

Die Untersuchung zeigt mit einem adäquaten Design erstmals an einer ausreichend großen Patientengruppe die Möglichkeiten einer Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten. Bei nicht insulinabhängigen Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie wurden Blutdruck und Proteinurie günstiger beeinflusst als mit der jeweiligen Monotherapie. In dieser und weiteren Untersuchungen ergaben sich bisher keine Anhaltspunkte für neue unerwünschte Wirkungen bei Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten. In der Diskussion gehen die Autoren den im Mittel geringfügigen Unterschieden zwischen den Wirkungen von Candesartan und Lisinopril auf Blutdruck und Proteinurie nicht weiter nach. Diese mögen auch im Wesentlichen auf die Schwierigkeit zurückzuführen sein, Äquivalenzdosen zu definieren. Es wird jedoch betont, dass höhere

Dosen der Einzelsubstanzen wahrscheinlich nicht zu ähnlichen Effekten auf den Blutdruck geführt hätten wie die Kombinationstherapie. Außerdem waren diese Wirkungen nicht mit den ACE-Genotypen korreliert. Zu beachten ist, dass mit der Mikroalbuminurie ein Parameter der beginnenden diabetischen Nephropathie gebessert wird, der Beweis für die prognostische Bedeutung dieses Therapieeffektes jedoch noch aussteht.

Literatur

1. Anlauf M: ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten. In Schwabe

U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2000, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2001.

2. Mogensen CE et al.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–1444.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Medizinische Klinik II
Zentralkrankenhaus Reinkenheide
Postbrookstraße 103,
27574 Bremerhaven*

Therapie des Pseudo-Krupp

Ein Großteil der Erkrankungen an Krupp (Pseudo-Krupp im Gegensatz zum sehr bedrohlichen Diphtherie-Krupp) verläuft mit Heiserkeit, bellendem Husten, inspiratorischem Stridor und zunehmender Unruhe relativ leicht. Die Symptome beginnen oft in der Nacht nach dem Einschlafen aus voller Gesundheit, meist auch ohne Fieber. Bedrohlich sind aber die schweren Stadien III und IV mit erheblicher Atemnot, starken interkostalen und jugulären Einziehungen, Tachykardie (> 150/min) und Tachypnoe (> 50/min) sowie Zyanose. Im Stadium IV besteht schließlich Erstickungsgefahr. Mit zunehmender Verschlechterung werden nun die Kinder ruhiger, sodass man fälschlicherweise eine Besserung annimmt. Sie sind aber erschöpft und ateminsuffizient.

Therapie bei leichter Ausprägung des Krupp (Stadium I und II)

- Beruhigung des Kindes durch die Eltern (auf den Arm nehmen)
- Frischluft (Kind im Freien umhertragen)
- Evtl. Beruhigung durch Chloralhydrat-Rectiole
- Luftbefeuchtung (Inhalation über Dampftopf, mit Kind in die Duschkabine)

Falls keine Besserung eintritt, ist eine Corticoid-Behandlung indiziert:

- Prednisolon: z. B. Infectocortikrupp® Supp. (100 mg) oder 2 mg/kg oral (z. B. Decortin®H) oder:

- Budesonid-Inhalation (z. B. Pulmicort®) 1 mg/2 ml Suspension, davon: 20 Tropfen bis zu 2 ml unverdünnt oder vermischt mit 0,9%iger NaCl inhalieren lassen, jedoch empfinden die Kinder diese Maßnahme oft als lästig und wehren sich dagegen.

Epinephrinhydrochlorid-Inhalation (z. B. Infectokrupp-Inhal® Lsg.) 10fach verdünnt mit beiliegender Lösung, 2-mal tief in den Rachen sprühen. Die Wirkung setzt etwa nach 10 min ein. Ist dann keine Besserung eingetreten, kann die Gabe wiederholt werden.

Ausreichend Flüssigkeit zuführen!

Unter dieser Therapie tritt meist eine rasche Besserung ein. Das Kind muss jedoch weiterhin beobachtet werden, da eine Verschlechterung möglich ist.

Schwere Ausprägung des Krupp (Stadium III und IV)

Der Übergang in diese beiden Stadien ist ebenfalls fließend und kann sehr rasch erfolgen; die Tachypnoe bleibt bestehen, die Atmung ist oberflächlicher, das Kind macht einen bedrohlich kranken Eindruck. Die Einweisung in eine Kinderklinik ist nun dringend unter ärztlicher Begleitung erforderlich. Keine weiteren Sedativa!

Behandlung in der Klinik

- Epinephrin-Inhalation (s. o.)
- Inhalatives Corticoid (s. o.)

FAZIT

Gelingen unter einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer eine ausreichende Blutdrucksenkung und Abnahme der Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern nicht, so kann die zusätzliche Gabe eines Angiotensin II-Rezeptorantagonisten zum Erfolg führen, ein allerdings mehr theoretisch interessanter Effekt. Für die Praxis sei angefügt, dass das altbekannte Vorgehen, ACE-Hemmer mit Hydrochlorothiazid (oder einem anderen Diuretikum) bzw. Verapamil zu kombinieren, weit billiger und im Übrigen hoch effektiv ist.

- Prednisolon 5–20 mg/kg KG i. v. je nach Symptomatik (die i. v.-Gabe kann allerdings bei Kindern technisch schwierig sein, und das Suchen nach einem venösen Zugang kann Kind, Eltern und Arzt sehr belasten). Nach 6 Stunden erneut 1 mg/kg, falls erforderlich
- Luftbefeuchtung (in der Kinderklinik als Kaltvernebler, wobei die Wirkung der Luftbefeuchtung in Studien nicht gesichert ist)
- Venösen Zugang legen für erforderliche weitere Therapiemaßnahmen
- Evtl. nasale Intubation (sehr selten erforderlich), falls keine Besserung oder gar Verschlechterung mit starken Einziehungen, bedrohlicher Atemnot, Tachykardie und Zyanose
- Impfausweis einsehen, ob Diphtherie-Impfungen lege artis durchgeführt wurden (Ausschluss Diphtherie-Krupp).

*Prof. Dr. F. C. Sitzmann
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
66421 Homburg/Saar*

FAZIT

Der Pseudo-Krupp kann ohne Behandlung rasch in ein lebensbedrohliches Stadium übergehen, sodass frühestmöglich die Behandlung einsetzen muss. Dabei ist der Einsatz von Prednisolon frühzeitig indiziert. Corticoid- und Epinephrin-Inhalationen haben sich auch im Frühstadium bewährt.

Mukolytika zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Bronchitis – eine sinnvolle Indikation?

Mukolytika werden bei der Therapie der chronischen Bronchitis häufig eingesetzt. 65 % der Verordnungen entfallen auf N-Acetylcystein (ACC, 13 Präparate), 32 % auf Ambroxol (15 Präparate).

Wie wirken diese Substanzen?

Gängige Vorstellungen sind:

1. Durch Verflüssigung des Schleimes wird das Abhusten erleichtert.
2. Die bessere Expektoration vermindert das Infektionsrisiko.

Aus folgenden Gründen erscheinen diese Vorstellungen fraglich: ACC wird schlecht resorbiert (orale Bioverfügbarkeit 10 %). Die Substanz erscheint nicht im Bronchialschleim, sodass eine unmittelbare Beeinflussung der Sputumviskosität unwahrscheinlich ist. Diskutiert werden antioxidative Wirkungen. Auch dieser Mechanismus ist fraglich, da in dieser Hinsicht andere sehr aktive Substanzen (große Zahl freier Thiol-Gruppen) wenig wirksam sind. Auch für Ambroxol ist die Beeinflussung der Sputumviskosität schlecht dokumentiert. Die vermehrte Bildung von Surfactant, einem körpereigenen Stoff, der antibakteriell wirkt, könnte die Kolonisation von Bakterien auf der Atemwegsmukosa hemmen.

Verhindern Mukolytika COPD-Exazerbationen?

Exazerbationen, gekennzeichnet durch vermehrten Husten, purulentes Sputum und Zunahme der Atemnot, tragen zum Fortschreiten der Atemwegsobstruktion bei. Eine wirksame Prophylaxe wäre deshalb sehr sinnvoll.

In einer aktuellen Metaanalyse wurde diese Frage untersucht (1). Die Autoren werteten 22 randomisierte kontrollierte Studien aus und verglichen insgesamt ca. 4.200 Patienten, die in einer stabilen Krankheitsphase über mindestens 2 Mo-

nate ein Präparat aus dieser Stoffklasse (in erster Linie ACC) oder ein Placebo eingenommen hatten. Hauptkriterium war die Häufigkeit von Exazerbationen. Sie betrug in der mit Mukolytika behandelten Patientengruppe 0,79, in der Kontrollgruppe dagegen 2,7 pro Jahr. Auch die Zahl der Krankheitstage war reduziert, während weitere Kriterien (Lungenfunktion, unerwünschte Wirkungen) keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufwiesen.

Zum Ergebnis dieser systematischen Auswertung sind einige kritische Anmerkungen angebracht:

1. Die Autoren stellen eine signifikante Heterogenität der Daten fest. Die Protektion war nur in 2 Studien deutlich, in den übrigen 20 aber gering ausgeprägt.
2. Die Definition einer Exazerbation war nicht einheitlich (Sputumpurulenz galt nur in einigen Studien als Selektionskriterium).
3. Obwohl sich die Metaanalyse auf die chronisch-obstruktive Bronchitis bezieht, war eine Atemwegsobstruktion nur in 2 der 22 ausgewerteten Studien dokumentiert.

Ist die Verordnung von Mukolytika bei COPD gerechtfertigt?

Bei stabiler COPD (chronisch obstruktiver pulmonaler Erkrankung (disease)) könnte nach Meinung einiger Autoren die regelmäßige Einnahme über 3 Monate im Winterhalbjahr die Zahl der Exazerbationen verringern. Eine längere Einnahme führt nicht zu einem besseren Ergebnis. Sechs Patienten müssen behandelt werden, damit eine Exazerbation verhindert wird. Somit stellt sich die Frage nach der Kosteneffizienz: Die Behandlung einer Exazerbation ist wesentlich billiger als der im Ergebnis fragliche Versuch einer Prophylaxe. Am ehesten scheinen Patienten mit häufigen, lang dauernden oder schweren Exazer-

bationen zu profitieren. Über die Wirkung von Mukolytika bei infektbedingten COPD-Exazerbationen liegen keine kontrollierten Studien vor.

In nationalen und internationalen Richtlinien zur Behandlung der COPD wird die breite Anwendung von Mukolytika nicht empfohlen (2, 3, 4).

Literatur

1. Poole PJ, Black PN: Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Brit Med J* 2001; 322: 1271–1274.
2. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In Vorbereitung.
3. Pauwels RA et al.: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
4. AkdÄ: Therapieempfehlungen Akute Atemwegsinfektionen. AVP 1999, Sonderheft. Neufassung in Vorbereitung.

*Prof. Dr. med. Ralf Wettengel
Schillbachstraße 13
07743 Jena*

FAZIT

Die sekretolytische Wirkung dieser Stoffklasse ist wenig gesichert. Die Verordnung sollte zurückhaltend erfolgen und sich an den Symptomen orientieren.

Bei Patienten mit häufigen und langdauernden Exazerbationen könnte die prophylaktische Verordnung über 2 bis 3 Monate im Winterhalbjahr sinnvoll sein.

Bisher Cerivastatin (Lipobay®) – was nun?

Lipobay® (Cerivastatin) wurde am 8. 8. 2001 von der Fa. Bayer Vital vom Markt genommen, nachdem insbesondere in Kombination mit Gemfibrozil häufiger Rhabdomyolysen mit sekundärem akutem Nierenversagen aufgetreten waren. Diese Nebenwirkungen waren schon bei der Zulassung bekannt und wurden in der Fach- und Gebrauchsinformation mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen beschrieben. Es muss noch offen bleiben, ob bei der Monotherapie unter Cerivastatin häufiger Rhabdomyolysen auftreten als bei den anderen Statinen, wie es die vom UAW-Ausschuss der AkdÄ analysierten Daten des Spontanerfassungssystems nahe legen. Erst die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens werden wahrscheinlich die Fragen beantworten können, ob im Vergleich zu anderen Statinen unterschiedliche Häufigkeiten und Schweregrade der Nebenwirkungen vorliegen.

Bisher empfiehlt es sich, die auf dem Markt vorhandenen Statine gleichwertig einzusetzen.

Für alle Statine gilt vor Beginn der Therapie die *Indikation* zu klären: primäre Hypercholesterinämie, wenn Diät alleine eine ungenügende Wirkung zeigt

Statine: Tagesdosierung

Statine	Anfangsdosis	Mittlere Dosis	Maximaldosis
Atorvastatin	10 mg	–	80 mg
Fluvastatin	20 mg	40 mg	80 mg (2 × 40 mg)
Lovastatin	10 mg	20 mg	80 mg (2 × 40 mg)
Pravastatin	5 – 10 mg	20 mg	40 mg (2 × 20 mg)
Simvastatin	10 mg	20 mg	80 mg (2 × 40 mg)

hat (s. auch AkdÄ-Therapieempfehlungen zu Fettstoffwechselstörungen, 2. Auflage, Juli 1999).

Die *Gegenanzeigen* sind auszuschließen: aktive Lebererkrankung, Cholestase, persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen ungeklärter Genese, Myopathie sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Als Anwendungsbeschränkung sind zu beachten: Lebererkrankungen oder hoher Alkoholkonsum in der Anamnese, gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Gemfibrozil.

Als *Wechselwirkungen* sind zu berücksichtigen: Ionenaustauscher, Ciclosporin, Erythromycin, Itraconazol, orale Antikoagulanzen, Digoxin, Immunsuppressiva, Nikotinsäure.

Statine sind besonders vorsichtig zu dosieren, da sich eine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen gezeigt hat (Tabelle).

Bei der Therapie mit Statinen muss man auf Symptome wie Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Fieber, Erbrechen und dunklen Urin achten. Findet sich ein solches Symptom, muss das verordnete Statin sofort abgesetzt werden. Die Be-

stimmungen der Kreatinkinase (CK) vor der Therapie als Vergleichswert und ca. 1 Woche nach Therapiebeginn sind empfehlenswert.

Bei der Diskussion über die Nebenwirkungen sollte man jedoch nicht vergessen, dass die Statine zu den wirkungsvollsten Medikamenten zählen. In mehreren größeren Placebo-kontrollierten Studien (4S-, WOSCOP-, CARE-, LIPID- und AFCAPS/TexCAPS-Studie) konnte nachgewiesen werden, dass bei Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins die Gesamt-, kardiovaskuläre und koronare Mortalität absolut um etwa 2%, relativ um etwa 20% gesenkt werden konnten und bei der Behandlung von etwa 70 Patienten in 5 1/2 Jahren bzw. 400 Patienten in einem Jahr ein Menschenleben gerettet werden kann, wobei die Wirksamkeit bei der Sekundärprävention freilich deutlicher war als bei der Primärprävention.

Prof. Dr. med. Konrad Wink
Viktor-Kretz-Straße 11
77723 Gengenbach

FAZIT

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann bei der Umstellung von Cerivastatin auf ein anderes Statin keine Bevorzugung des einen oder anderen Präparates empfohlen werden. Mit der UAW „Rhabdomyolyse“ muss im Prinzip bei allen Substanzen gerechnet werden. CK-Kontrollen und eine enge Kontrolle in den ersten Wochen der Therapie sind notwendig.

Almotriptan, ein weiteres Triptan zur Behandlung akuter Migräne-Attacken

Seit etwa 10 Jahren sind als spezifische Migränemittel die selektiven 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten („Triptane“) zugelassen. Die erste Substanz aus dieser Stoffklasse war Sumatriptan (Imigran®). In der Folgezeit wurden dann Zolmitriptan (Ascotop®), Naratriptan (Naramig®) und Rizatriptan (Maxalt®) zugelassen. Seit März 2001 auf dem Markt ist Almotriptan (Almogram®) in Form einer 12,5 mg-Filmtablette.

Almotriptan hat eine bessere Bioverfügbarkeit als Sumatriptan. Dies erklärt, dass es in einer niedrigeren Dosierung als Sumatriptan angeboten werden kann. In Dosisfindungsstudien konnte belegt werden, dass 12,5 mg das beste Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkung haben. Bei dieser Dosis kommt es 2 Stunden nach der Einnahme bei etwa 60 % der Patienten zu einer Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine

Kopfschmerzen (im Vergleich 33 % mit Placebo). Etwa 40 % der Patienten sind nach 2 Stunden schmerzfrei (Placebo: 11 %). Verglichen wurden 12,5 mg Almotriptan und 100 mg Sumatriptan. Hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirkung. Allerdings waren die Nebenwirkungen mit Almotriptan etwas geringer ausgeprägt. Vergleichsstudien mit anderen Triptanen bzw. mit Mutterkornalkaloiden oder Analgetika liegen bisher nicht vor. In Studien, in denen mehrere konsekutive Attacken mit Almotriptan behandelt wurden, zeigte sich eine relativ gute anhaltende Wirkung. In Langzeitstudien über 6 und 12 Monate ließ die Wirkung der Substanz im Laufe der Zeit nicht nach.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener
Universitätsklinik und Poliklinik für
Neurologie
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

FAZIT

Almotriptan ist hinsichtlich der Wirkung der Standardsubstanz in der Gruppe der Triptane – Sumatriptan – nicht überlegen. Es scheint etwas besser verträglich zu sein. Der Preis beträgt pro Tablette bei der Dreierpackung € 10,80 und bei der Sechserpackung € 9,64 und liegt damit in derselben Größenordnung wie die anderen oralen Triptane. Eine Ausnahme ist Imigran®, das als 100 mg-Tablette € 15,17 kostet.

Almotriptan könnte empfohlen werden für Patienten, bei denen bei der oralen Anwendung von 100 mg Sumatriptan eine gute Wirkung, aber auch unangenehme Nebenwirkungen auftreten, und für Patienten, die auf ein anderes Triptan bei der konsekutiven Behandlung von mindestens 3 Migräne-Attacken nicht angesprochen haben.

Malarone, ein neues Malaria-Mittel

Liegt das Risiko, eine Malaria zu bekommen, in einer Region über etwa 0,1% pro Monat, ist es sinnvoll, eine regelmäßige Chemoprophylaxe durchzuführen (1). Wegen der weltweit häufigen Chloroquinresistenzen von *Plasmodium falciparum* – dem Erreger der Malaria tropica – wird hierfür bisher in erster Linie Mefloquin (Lariam®) eingesetzt. Ist das Risiko, eine Malaria zu bekommen, niedriger als das Risiko, Nebenwirkungen durch die Arzneimittel zu erleiden, ist es sinnvoller, ein Medikament mitzunehmen, das bei Auftreten von Malaria-verdächtigen Symptomen eingenommen wird (Stand-by-Therapie). Auch hierfür wird in den meisten Regionen Mefloquin empfohlen. Mit dem Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil (Malaro-

ne®) steht jetzt zur Prophylaxe und zur Stand-by-Therapie eine Alternative zu Mefloquin zur Verfügung (nicht zur Prophylaxe, aber zur Stand-by-Therapie gibt es seit einigen Monaten im Übrigen auch das Kombinationspräparat Artemether/Lumefantrine = Riamet® als weitere Alternative).

Wirkung

Malarone® wirkt nicht nur wie z. B. Chloroquin oder Mefloquin auf die Blutformen der Plasmodien, sondern bereits auf die Leberschizonten. Daher braucht die Prophylaxe (mit einer Tablette pro Tag) erst 1–2 Tage vor Betreten des Malariagebietes zu beginnen und kann 7 Tage nach Verlassen desselben enden.

Pharmakokinetik

Atovaquon weist eine lange Halbwertszeit von 2–3 Tagen auf und wird weitgehend unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Proguanil hat eine Halbwertszeit von 12–16 Stunden und wird sowohl im Urin als auch im Stuhl ausgeschieden. Pharmakokinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass es – trotz der unterschiedlichen Halbwertszeiten – mit der empfohlenen Dosierung zu keiner Kumulation oder Unterdosierung kommt (2).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bei therapeutischer Dosierung wurden Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beobachtet. Malarone® zur Prophylaxe wurde an Reisenden in zwei

großen Multicenter-Studien mit Chloroquin/Proguanil (3) bzw. Mefloquin (4) verglichen. Danach ist Malarone® gleichermaßen gut wirksam und verträglich. Im Vergleich zu Mefloquin traten weniger häufig Albträume (7% vs. 14%), Schlaflosigkeit (3% vs. 13%), Schwindel (2% vs. 9%) und Angstgefühle (<1% vs. 4%) auf, im Vergleich zu Chloroquin/Proguanil seltener gastrointestinale Unverträglichkeiten (12% vs. 20%).

Malarone® ist kontraindiziert bei einer Kreatininclearance <30 ml/min; zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine Daten vor. Die europäische Zulassung für die Prophylaxe ist auf einen Aufenthalt von 28 Tagen und auf Erwachsene (>18 Jahre) von mindestens 40 kg beschränkt, schließt also Langzeitreisende und Kinder vorerst aus.

Indikation

Mefloquin wurde weltweit von mehr als 20 Millionen Personen zur Chemoprophylaxe eingenommen, die Erfahrungen mit Malarone® sind demgegenüber bisher beschränkt. Malarone® sollte deshalb dann zum Einsatz kommen, wenn Mefloquin nicht indiziert ist:

- bei Kontraindikationen gegen Mefloquin, z.B. Epilepsie oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Überleitungsstörungen des Herzens
- wenn leichte Koordinationsstörungen durch Mefloquin vermieden werden müssen, z.B. bei Tauchern
- wenn Mefloquin bei früherer Einnahme nicht vertragen wurde
- in Regionen mit Mefloquin-Resistenzen: Thailand, Kambodscha, Laos, Vietnam: hier Malarone® (oder Riamet®) als Stand-by-Medikament; nur in den thailändischen Provinzen Tak und Trak hohes Malariarisiko: hier Malarone® prophylaktisch

Kosten

Eine Packung mit 12 Tabletten kostet € 55,85. Damit ist eine Prophylaxe für Aufenthalte bis zu 3–4 Tagen im Malaria-gebiet möglich; bei längeren Aufenthalten sind bereits zwei Packungen erforder-

lich. Die Herstellerfirma hat offensichtlich vorwiegend vermögendere Geschäftsreisende als Zielgruppe auserkoren.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG): Empfehlungen zur Malariavorbereitung. Juni 2001 (im Internet: www.dtg.mwn.de)
2. Beerahee, M: Clinical pharmacology of atovaquone and proguanil hydrochloride. *J Travel Med* 1999; 6, Suppl 1: 13–17.
3. Hogh B, Clarke PD, Camus D et al.: Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malarone International Study Team. Lancet* 2000; 356: 1888–1894.
4. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U et al.: Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1015–1021.

*Prof. Dr. med. Gerd D. Burchard
Tropeninstitut Berlin
Spandauer Damm 130/Haus 10
14050 Berlin*

FAZIT

Malarone® (Atovaquon/Proguanil) ist eine Alternative zur Malariaphylaxe mit Lariam® (Mefloquin) bei kurzen Aufenthalten in Hochrisikogebieten, z.B. bei 2 Tagen im Krüger-Nationalpark in Südafrika. Gerätetaucher sollten eine Prophylaxe eher mit Malarone® als mit Lariam® durchführen. Malarone® ist auch indiziert bei Patienten mit neuropsychiatrischen Vorerkrankungen oder Überleitungsstörungen am Herzen, die in Malaria-Endemiegebiete reisen. Zur Therapie (inkl. Stand-by-Therapie) sollte Malarone® eingesetzt werden bei Lariam®-Unverträglichkeit.

Dexibuprofen – ein neues NSAR?

Dexibuprofen (Deltaran®) ist die rechtsdrehende Form von Ibuprofen, eines bewährten nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR). Die Verwendung von stereochemisch aufgetrennten Substanzen (reinen Enantiomeren) kann zu Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkprofilen (z.B. L-Thyroxin vs. D-Thyroxin) oder Substanzen mit unterschiedlichen Toxizitäten (z.B. L-Aminosäuren vs. D-Aminosäuren) führen. Noch in anderen Fällen ist nur der eine Teil des Razemates wirksam (z.B. Ofloxacin vs. Levofloxacin, Omeprazol vs. Esomeprazol). In einigen Fällen ist der einzige, allerdings nur für die Herstellerfirma wesentliche Vorteil eine erneute Patentfähigkeit für eines oder mehrere Stereoisomere. In anderen Fällen ist die Auftrennung des Razemates unsinnig, da einige Stereoisomere sich entweder nach einiger Zeit oder nach Gabe im Organismus in die

entsprechenden Razemate zurückverwandeln.

Daten zu Ibuprofen belegen, dass der Mensch über eine Isomerase verfügt, die Ibuprofenisomere ineinander umwandelt. Deshalb stellt sich die Frage, ob der Aufwand der Trennung der Isomeren, den sich die Firma gut bezahlen lässt, sinnvoll ist (1).

Für Dexibuprofen wird zwar durch den Patentinhaber behauptet: „Der pure Wirkstoff Dexibuprofen erübrigt nunmehr die Diskussion der Pharmakologen und Behörden über die Vertretbarkeit razemischer Wirkstoffgemische“ und „... zählt bei höchster Wirksamkeit zu den verträglichsten antirheumatisch wirksamen Substanzen“ (1). Eine eigene Literaturrecherche zur in klinischen Studien belegten Wirksamkeit und die Fachin-

formation zu Dexibuprofen (Deltaran[®], [2]) kommen allerdings nur zur Aussage, dass es nicht schlechter ist als racemisches Ibuprofen. Die vorliegenden Daten deuten jedoch tendenziell darauf hin, dass Dexibuprofen das aktive oder zumindest deutlich aktivere Enantiomer ist. Insgesamt sind vergleichsweise wenig Daten zu der Substanz vorhanden. Auffällig ist auch, dass in der Fachinformation relativ häufig auf Wirkungen und Nebenwirkungen von racemischem Ibuprofen oder NSAR im Allgemeinen Bezug genommen wird. Entsprechende Daten zu Dexibuprofen sind offenbar nicht verfügbar.

Pharmakologisch, toxikologisch und pharmakokinetisch (HWZ: 1,8–3,5 h) er-

geben sich keine klaren Unterschiede zu Ibuprofen. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils wird in der Fachinformation auf Ibuprofen verwiesen (2).

Kosten

20 Tabl. Deltaran[®] zu 400 mg kosten € 14,01; das billigste generische Präparat zu 400 mg Ibuprofen (20 Tabl.) ist für € 2,45 zu haben (Stand: 01.03.2002). Verglichen werden müssen aber 400 mg Deltaran[®] mit 800 mg Ibuprofen.

Literatur

1. Informationen unter www.gebro.com
2. Fachinformation Deltaran[®], Strathmann AG, Stand: August 2001

Dr. J. Siegert,
Prof. Dr. W. Kirch
Medizinische Fakultät der TU Dresden
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden

FAZIT

Solange relevante Vorteile für Dexibuprofen im Vergleich zum deutlich besser untersuchten und dokumentierten Ibuprofen nicht nachgewiesen werden können, erscheint eine Verwendung des ca. 3-mal teureren Dexibuprofen nicht sinnvoll, außer in Studien zur Abgrenzung der Substanz vom racemischen Ibuprofen und zur Dokumentation möglicher Vorteile.

Orales Kontrazeptivum mit dem neuen Gestagen „Drosperinon“

Unter den Warenzeichen Yasmin[®] und Petibelle[®] wurde von Schering bzw. Jenapharm eine neue „Pille“ eingeführt, wie die Mehrzahl der insgesamt nun ca. 70 verfügbaren oralen Kontrazeptiva (OC) bestehend aus Ethinylestradiol (EE) und einem Gestagen. Mit Drosperinon wird ein neues Gestagen mit Strukturverwandtschaft zum Aldosteronantagonisten Spironolacton verwendet, für das antimineralokortikoide Effekte nachgewiesen wurden, die bisher in hohen Dosen nur für das Gestagen Gestoden sowie für das Progesteron bekannt sind. Entsprechend werden bei der Bewerbung die Nähe zum natürlichen Progesteron und die fehlende Gewichtszunahme bzw. Möglichkeit einer Gewichtsabnahme zentral herausgestellt („Dem natürlichen Progesteron nachempfunden“, „Verhütung, die nicht ins Gewicht fällt“...). Des Weiteren wirkt Drosperinon auch antiandrogen, was als Vorteil für Frauen mit Problemen wie Akne und Seborrhoe beschrieben wird.

Für die herkömmlich gewählte monophasische Kombination mit Ethinylestradiol (EE) ist festzustellen, dass mit der Dosis von 30 µg für EE die heute zu-

meist übliche Estrogendosis gewählt wurde („Mikropille“), die eine weitgehend gute Zyklusstabilität garantiert, wie dies in Studien auch für das neue OC nachgewiesen wurde.

Die Dosis der Gestagenkomponente hat sich an dessen kontrazeptiven Wirkungen zu orientieren: Für Drosperinon wurden mit 1 mg/die entsprechende Effekte auf Zervixfunktion und Spinnbarkeit nachgewiesen, die Ovulationshemmdosis wurde mit 2 mg/die bestimmt. Im OC ist Drosperinon mit 3 mg/die dosiert – erwartungsgemäß ließ sich mit einem „korrigierten Pearl-Index von 0,1“ in den für die Zulassung geforderten Studien wie für die anderen eingeführten Mikropillen eine hohe kontrazeptive Sicherheit zeigen.

Die antiandrogene Potenz des Drosperinon beträgt etwa ein Drittel des Cyproteronacetats, ist auch schwächer als die von Dienogest, aber etwas stärker als von Chlormadinonacetat. Alle OC können allerdings auch ohne intrinsische Blockierung des Androgenrezeptors durch antigonadotrope Wirkung die ovarielle Androgenbiosynthese reduzieren

sowie durch Induktion von SHBG Testosteron vermehrt binden und damit klinische Zeichen androgener Effekte wie Seborrhoe und Akne positiv beeinflussen.

Bleibt als Novum die antimineralokortikoide Wirkung, für die Kombination mit Ethinylestradiol (EE) primär ein positiver Effekt, da EE über Induktion des hepatischen Angiotensinogens mit konsekutiv vermehrter Konvertierung zu Angiotensin II zu verstärkter Natrium/Wasser-Retention führen kann. Andererseits könnte dieser dem Spironolacton ähnliche Wirkmechanismus bei bestimmten Konstellationen (Niereninsuffizienz, zusätzlicher Gabe kaliumretinierender Substanzen wie Triamteren (z.B. in Dyotide[®]H) und Trimethoprim (z.B. in Bactrim[®])) zu einer Hyperkaliämie führen.

Signifikante Gewichtsveränderungen wurden mit dem neuen OC beschrieben, z.B. in einer großen Studie innerhalb eines Jahres eine mittlere Gewichtsabnahme von 460 g (n = 1657) im Vergleich zu einer mittleren Abnahme von 190 g bei mit einem Desogestrel-haltigen OC (n = 412). Der Blutdruck blieb dabei im Mittel weitgehend unverändert; auch

aus anderen Studien mit vergleichbaren Gewichtsveränderungen gibt es keine Hinweise, dass sich die natriuretische Wirkung etwa therapeutisch ausnutzen ließe – es gelten die gleichen Kontraindikationen wie für andere OC. Diesbezüglich sollte allerdings die Verwendung eines neuen Gestagens besonders sorgfältig erfolgen, da große epidemiologische Langzeitstudien wie mit den lange eingeführten Präparaten naturgemäß nicht vorliegen können. Auch stimmen die Erfahrungen mit den oralen Kontrazeptiva der dritten Generation skeptisch.

Literatur

auf Anfrage

*Dipl.-Chem. Priv.-Doz.
Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
Schwerpunkt für Gyn. Endokrinologie
und Menopause der
Universitäts-Frauenklinik
Schleichstraße 4, 72076 Tübingen*

FAZIT

Der gegenüber anderen OC deutlich höhere Preis – z. B. bis 20% im Vergleich zu OC mit anderen antiandrogen wirkenden Gestagenen (und 30–50% zu älteren Präparaten) – ist medizinisch wohl kaum zu rechtfertigen. Die „Möglichkeit zur Gewichtsabnahme“ wird jedoch von vielen Frauen bezahlt werden. Objektiv geht es dabei um wenige hundert Gramm (ausgeschwemmten Wassers, was auch mit salzärmerer Diät erreicht werden könnte). Medizinisch scheint weit mehr relevant, dass eine kontrazeptiv zuverlässige „Pille“ mit einem in der Tat neuen Gestagen eine Erweiterung des Spektrums bieten kann, z. B. um ex juvantibus bei Gestagen-Unverträglichkeiten oder

Aus der Praxis – Für die Praxis

Impfung gegen Zytomegalie-Infektion?

Leseranfrage

Weshalb ist die Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter gegen das Zytomegalievirus (CMV) nicht ebenso selbstverständlich wie gegen Röteln?

Antwort

Im Rahmen der Entwicklung zukünftiger Impfstoffe ist ein CMV-Impfstoff ein wichtiges Anliegen. Die kongenitale CMV-Infektion stellt in vielen Ländern die häufigste intrauterine Infektion dar; das Virus ist der häufigste infektiöse Erreger nach Transplantationen, kompliziert AIDS und spielt möglicherweise eine Rolle bei Erkrankungen der Herzkranzgefäße. Die Entwicklung von Impfstoffen läuft und ist teilweise erfolgversprechend. *Kein Impfstoff konnte aber bisher für die Praxis zugelassen werden.*

Die Entwicklung von abgeschwächten (attenuierten) Lebendimpfstoffen steht vor Problemen der Sicherheitstestung im Tierversuch, der möglichen Reaktivierung der Infektion durch die Impfung und möglicher Spätfolgen. Auch ist nicht völlig geklärt, welche gefährdeten Gruppen für klinische Erprobungen hinsichtlich Effektivität einbezogen werden sollten (Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter, seronegative Kandidaten für Organtransplantationen?). CMV-Immunglobuline, zuerst entwickelt für den Schutz seronegativer Transplantationspatienten, sind dagegen in vielen Ländern, auch in Deutschland, zugelassen. Die Effektivität hinsichtlich der Verhütung der CMV-Übertragung auf Neugeborene ist umstritten.

Literatur

The Jordan Report 2000. Accelerated Development of Vaccines. Published by the National Institutes of Health, Bethesda, MD.

*Prof. Dr. Sieghart Dittmann
Stellv. Vorsitzender der Ständigen
Impfkommission (STIKO) des Robert-
Koch-Instituts
Hatzenporter Weg 19, 12681 Berlin*

FAZIT

Es befinden sich mehrere CMV-Impfstoffe international in klinischer Prüfung. Bisher wurde noch keiner zugelassen.

Fluorochinolone: Entzündungen und Rupturen der Achillessehne

Seit Mitte der 90er Jahre ist bekannt, dass Fluorochinolone Sehnenschäden in Form von Entzündungen und Rupturen (Inzidenzraten: Tab. 1, dazu Daten des Spontanerfassungssystems, Tab. 2) verursachen können. Präklinische in vitro- und in vivo-Untersuchungen fanden zytotoxische und antiproliferative Effekte als morphologische Korrelate. Nach einer Kohortenstudie (1) betrug das relative Risiko (95% KI) für eine Achillessehnerkrankung unter Einnahme für alle Fluorochinolone zusammen 3,7 (0,93–15,4), für Ofloxacin jedoch 10,1 (2,2–46,0). Levofloxacin ist das chemische L-Isomer von Ofloxacin und diesem daher strukturell eng verwandt. Zu diesem erst seit kurzem auf dem Markt befindlichen Derivat liegen gehäufte Meldungen vor.

Entzündungen und Rupturen der Achillessehne, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter wächst. 67,7% der Meldungen betreffen Patienten über 60 Jahre. Tendinitis und Ruptur können beidseitig auftreten. Dabei kann es ohne Prodromi zur Ruptur kommen. In der Regel geht ihr aber eine längere Phase der Tendinitis voraus.

Das Risiko für Sehnenschäden unter Levofloxacin ist offenbar nicht dosisabhängig,

unter Levofloxacin gemeldeten Fälle zum Ereignis bei.

Entzündungen und Rupturen der Achillessehne können bereits innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Einnahme, aber auch erst mit einer Latenz von mehr als 4 Wochen nach Therapieende auftreten. Auch diese klinische Beobachtung findet ihr Korrelat in den Ergebnissen präklinischer Untersuchungen, wonach Fluorochinolon-induzierte

Tabelle 1: Inzidenz von Sehnenerkrankungen, Ergebnisse einer Kohortenstudie (1)

Wirkstoff	Handelsname	Inzidenzrate
Norfloxacin	Barazan®, Generika	10/10 000
Ciprofloxacin	Ciprobay®, Generika	44/10 000
Ofloxacin	Tarivid®, Generika	96/10 000

Tabelle 2: Meldungen in der deutschen UAW-Datenbank von BfArM und AkdÄ (Stand: 10. 12. 2001)

Wirkstoff	Handelsname	Zahl der UAW-Meldungen	Prozentualer Anteil „Muskel- und Skelettsystem“**
Fluorochinolone (alle)		3632	14,6
Norfloxacin	Barazan® u. a.	198	11,1
Ofloxacin	Tarivid® u. a.	1107	12,9
Ciprofloxacin	Ciprobay® u. a.	872	10,2
Moxifloxacin	Avalox®	433	6,7**
Levofloxacin	Tavanic®	460	40,9**

* Angabe, wie viel Prozent der spontan eingegangenen Meldungen sich auf das „Muskel- und Skelettsystem“ beziehen

** Die Kohortenstudie (1) und die Recherche in der UAW-Datenbank (BfArM und AkdÄ) ergeben Ähnliches: Levofloxacin wird als Ursache von UAW am „Muskel- und Skelettsystem“ offenbar gegenüber den Fluorochinolonen allgemein und den älteren Fluorochinolonen im Besonderen sehr viel häufiger benannt. Moxifloxacin scheint nach derzeitigem Meldungs- und Kenntnisstand diesbezüglich weniger risikobehaftet zu sein.

Berichte aus Spontanerfassungssystemen

Über Sehnenschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levofloxacin wurde international (Stichtag 31.07. 2001) in 1220 Fällen und in Deutschland in 115 Fällen (Stichtag 10.12. 2001) berichtet. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Entzündungen

und Rupturen der Achillessehne, denn jeweils 6,5 bzw. 11,1% der betroffenen Patienten hatten Dosierungen von weniger bzw. mehr als der üblichen mittleren Tagesdosis von 500 mg erhalten. Kortikosteroide stellen einen unabhängigen Risikofaktor für Sehnenschäden dar. Systemisch oder inhalativ verabreichte Steroide in der Komedikation erhöhen daher das Risiko zusätzlich. Sie trugen in etwa einem Drittel (35%) der

Sehnenschäden über mehrere Monate persistieren können. Ohne den zeitlichen Zusammenhang aber wird der behandelnde Arzt nur in Ausnahmefällen dennoch einen Kausalzusammenhang mit der bereits abgeschlossenen Antibiotikatherapie herstellen.

Die Fa. Aventis schreibt mit Datum 19.12. 2001 an alle deutschen Ärzte, in

Frankreich – nicht aber in Deutschland – sei ein unerwarteter Anstieg von Fallberichten erfolgt. Dies trifft auch nach unserer Datenbank zu. Dennoch verweisen wir auf die auffällig häufigen Meldungen, die das „Muskel- und Skelettsystem“ betreffen (s. Tab. 2).

Tendinitis und Ruptur der Achillessehne beim älteren Patienten

Das Risiko bei Patienten nach dem 60. Lebensjahr ist erhöht. Entzündungen wie Ruptur der Achillessehne können nur durch vollständige Ruhigstellung der betroffenen Extremität behandelt werden. Diese völlige Immobilisation der betroffenen Extremität ist bereits bei einer Entzündung der Sehne zu empfehlen, da es sonst auch noch nach mehreren Wochen und trotz der Besserung der Beschwerden zu einer Ruptur der betroffenen Sehne kommen kann. Die empfohlene Immobilisationsdauer bei Achillessehnenruptur beträgt mindestens 8 Wochen! Obwohl nicht häufig, hat diese UAW doch im Einzelfall für den Patienten schwerwiegende medizinische und soziale Konsequenzen, wie kaum weiter ausgeführt werden muss.

Bevor man Fluorochinolone alten Menschen verordnet, ist zu fragen, ob nicht ein erprobtes anderes Antibiotikum, z. B. bei Atemwegsinfektionen ein Makrolid, weniger risikoreich ist. Unbestritten ist allerdings die Überlegenheit der Fluorochinolone bei septischen Harnwegsinfekten und der Sigmadivertikulitis als typischen Infektionen älterer Menschen.

Literatur

1. Wilton LV et al.: A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 277–284.

Hinweis

Dieser Artikel erscheint in gekürzter Fassung. Die ausführliche Version und das vollständige Literaturverzeichnis können auf der AkdÄ-Homepage www.akdae.de abgerufen oder über die Geschäftsstelle angefordert werden.

AkdÄ

FAZIT

Das Risiko für ein- oder beidseitige Entzündung und/oder Ruptur der Achillessehne unter Fluorochinolonen ist insbesondere bei älteren Patienten erhöht. Die Symptomatik kann bereits während der ersten Stunden nach Behandlungsbeginn, aber auch erst mit mehrwöchiger Latenz nach Therapieende auftreten. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter sowie durch Kortikosteroide in der Komedikation an, ist aber nach heutigem Wissensstand nicht dosisabhängig.

Levofloxacin scheint mehr betroffen zu sein als andere Fluorochinolone. Die Therapie erfordert eine mehrwöchige Immobilisation mit allen denkbaren Konsequenzen. Fluorochinolone sollten insbesondere bei alten Menschen nur bei zwingenden Indikationen (z. B. schwere Harnwegsinfektion, Sigmadivertikulitis) gegeben werden. Für Atemwegsinfektionen stehen andere lang erprobte, risikoärmere und billigere Antibiotika zur Verfügung.

Bei jedem Verdacht auf eine Tendinitis oder Ruptur der Achillessehne ist eine genaue Medikamentenanamnese erforderlich.

Risiko gastrointestinaler Blutungen bei der Langzeiteinnahme von Acetylsalicylsäure

Seit etwa 15 Jahren ist die Prävention von Schlaganfall und Herzinfarkt durch die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) gesichert. Eine typische und gefürchtete Nebenwirkung ist allerdings die gastrointestinale Blutung. Im Einzelfall, aber auch bezogen auf große Populationen, muss daher das potenzielle Risiko einer schwerwiegenden gastrointestinalen Blutung gegen den potenziellen Nutzen, d. h. Verhinderung von Herzinfarkt und Schlaganfall, abgewogen werden.

Die Autoren einer Metaanalyse suchten gezielt nach randomisierten Studien, in denen Acetylsalicylsäure mit Placebo für die Prävention von Herzinfarkt und

Schlaganfall verglichen wurde. Aus den insgesamt 200 Studien zu dieser Thematik konnten aber nur 24 ausgewertet werden, da sie detaillierte Angaben über gastrointestinale Blutungen enthielten. Die 24 randomisierten, kontrollierten Studien schlossen insgesamt 65.987 Patienten ein. Die meisten waren männlich (74%) und im mittleren Altersbereich. Die Dosis der Acetylsalicylsäure betrug minimal 50 mg/Tag und maximal 1500 mg/Tag. Die Behandlungsdauer betrug im Schnitt 28 Monate. Die Indikation zur Gabe von ASS erfolgte im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention. Über alle Patienten gerechnet, erlitten 2,47% der Patienten, die ASS einnah-

men, eine gastrointestinale Blutung im Vergleich zu 1,42% aus der Gruppe, die Placebo einnahmen. Die odds ratio für eine gastrointestinale Blutung mit der Einnahme von ASS betrug 1,68 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,51 bis 1,88. Berechnete man die 28-monatige Einnahmezeit der Acetylsalicylsäure, betrug die Zahl der Patienten, die behandelt werden mussten, um eine gastrointestinale Blutung hervorzurufen (NNH), 106. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Dosis der Acetylsalicylsäure und der Blutungsrate. Der Korrelationsquotient betrug 1,015 und war nicht signifikant.

Literatur

Derry S, Loke YK: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Brit Med J* 2000; 321: 1183–1187.

Prof. Dr. med. H. C. Diener
Universitätsklinik und Poliklinik für
Neurologie
Hufelandstraße 55, 45122 Essen

FAZIT

Das Risiko, eine gastrointestinale Blutung im Rahmen einer ASS-Prophylaxe von Schlaganfall und Herzinfarkt zu erleiden, ist etwa um das Eineinhalbfache erhöht. Entgegen der Erwartung konnte *keine* Dosisabhängigkeit gefunden werden.

tionen behandelt wurde. Es erhielten also von den 50 Patienten mit Laktazidose mindestens 26, d. h. mehr als die Hälfte, Metformin trotz bestehender Kontraindikationen.

Wir haben noch geprüft, ob mehr Fälle vor dem Jahre 1997 als nach dem Jahre 1997 gemeldet wurden. Das Jahr 1997 nahmen wir als Grenze, da wir in diesem Jahr erstmals auf die Zwischenfälle und ihre Vermeidung (Kontrollen siehe Tabelle 3) hingewiesen haben. Dies war nicht der Fall: 26 Fälle wurden vor 1997 und 24 Fälle danach gemeldet. Wenn man berücksichtigt, dass sich die An-

Metformin – eine unendliche Geschichte

Die Diabetologen sind sich einig: Bei Metformin handelt es sich um eine wertvolle Substanz mit klaren Indikationen (Tabelle 1). Andererseits ist es eine Tatsache, dass die Kontraindikationen (Tabelle 2) oft nicht beachtet werden. Es kann so zu schweren Laktazidosen kommen, die schon dazu führten, dass verwandte Substanzen, Buformin und Phenformin, in den siebziger Jahren vom deutschen Markt genommen wurden. Bei ihnen lag das Laktazidose-Risiko deutlich höher.

Trotz wiederholter Warnungen auch von unserer Seite (1, 2, 3, 4) kommt es offenbar immer wieder zur Verordnung bei bestehenden Kontraindikationen. Die Datenbank des gemeinsamen Spontanerfassungssystems von BfArM und AkdÄ enthält 50 Meldungen von Laktazidose unter Metformin (Zeitraum: 1990–2001). Soweit die Daten vollständig sind, ergibt sich hierbei folgendes Bild:

- 15 Fälle, bei denen der Patient über 65 Jahre alt war (= relative Kontraindikation)
- 4 Fälle, bei denen eine Niereninsuffizienz angegeben wurde (= Kontraindikation)
- 7 Fälle, bei denen nach den angegebenen Begleiterkrankungen eine Niereninsuffizienz zumindest geringen Grades unterstellt werden muss (= Kontraindikation).

Bei einer größeren Zahl von Fällen fehlen Daten, um zur Frage Stellung nehmen zu können, ob trotz Kontraindika-

Tabelle 1: Indikationen für Metformin

<i>Diabetes mellitus Typ 2 b</i>	
Monotherapie	Unbefriedigender Therapieerfolg mit Diät
Kombinationstherapie mit weiteren Antidiabetika (Acarbose, Insulin)	Unbefriedigender Therapieerfolg mit Diät und Metformin

Tabelle 2: Kontraindikationen der Metformin-Therapie

- Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin > 1,2 mg/dl)
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Alkoholabusus
- Pankreatitiden
- Zustände mit Gewebshypoxie (kardiale und respiratorische Insuffizienz, AVK)
- Konsumierende Erkrankungen
- Alle akuten, schweren Erkrankungen
- Ketoazidose
- Operationen mit Allgemeinanästhesie
- Reduktionsdiät (< 1000 kcal pro Tag)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Höheres Lebensalter (> 65)

Tabelle 3: Kontrollen bei Metformin-Therapie

- Kreatinin (halbjährlich)
- Mikroalbuminurie
- Kleines Blutbild (jährlich)
- HbA_{1c}
- Blutzucker
- Körpergewicht
- Dosisreduktions- bzw. Auslassversuch

wendungen von Metformin von 41,8 Mio. DDD im Jahr 1993 auf 183,1 Mio DDD im Jahr 2000 erhöht haben, könnte dies bedeuten, dass unsere Mahnungen mit dazu beigetragen haben, die Zahl der Zwischenfälle zu vermindern.

Literatur

1. Danmehl A: Metformin – Indikationen, Kontraindikationen, Kontrollen. AVP 1997, 1:3.
2. Aus der UAW-Datenbank: Metformin – Laktazidose. Dt Ärztebl 1999; 96, 33: A-2104.

3. Metformin – Die 40 häufigsten UAW-Meldungen. AID-Faxservice 1999, Ausgabe 3, Dok.-Nr. 423.

4. Gries FA: Metformin bei Insulin behandeltem Typ 2-Diabetes. AVP 2000, Heft 1: 18.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

FAZIT

Die Indikationen und Kontraindikationen von Metformin sowie die notwendigen Kontrollen unter Metformin-Therapie müssen unbedingt beachtet werden!

Schleichende Lithium-Intoxikation (Fallbericht)

Frau A., eine 61-jährige verheiratete Asiatin, leidet seit 28 Jahren an wiederkehrenden manischen Phasen mit psychotischen Symptomen. Deswegen wird sie seit 1980 mit Lithiumcarbonat (1000 mg/d) behandelt, zum Zeitpunkt der Intoxikation zusätzlich mit Carbamazepin (400 mg/d), Haloperidol (16,5 mg/d) und Trihexyphenidyl (6 mg/d). Seit 1986 ist zusätzlich ein leichter Diabetes mellitus bekannt, der mit Metformin eingestellt ist. 1999 zog Frau A. für 2 Jahre nach Deutschland. Aufgrund ihrer Erkrankung konnte sie keine erschwungliche Auslandskrankenversicherung abschließen, sodass sie keine Lithiumserumspiegelkontrollen mehr vornehmen ließ. Dies sei – so ihr Psychiater – angesichts der seit langem stabilen Serumspiegel (0,6–0,8 mmol/l) zu vertreten(!).

Mögliche erste Anzeichen der Lithiumintoxikation traten (rückblickend) etwa 9 Monate vor Diagnosestellung auf: intermittierende Diarrhoe, feinschlägiger Ruhetremor der Hände, der sich in den folgenden Monaten verstärkte und generalisierte, chronische Müdigkeit und Schwäche. Nach operativer Korrektur einer Bänderüberdehnung ihres rechten Daumens (in Leitungsanästhesie) im Februar 2001 wurde Frau A. (zunächst nachts) zunehmend verwirrt, desorientiert, redete inkohärent und entwickelte eine Gangataxie. Bei Klinikaufnahme war sie somnolent und mutistisch, dann

bewusstlos mit Myoklonien am gesamten Körper. Es bestand ein generalisierter Rigor mit Zahnradphänomen. Erhöht waren Kreatinin (1,7 mg/dl), Harnstoff (67 mg/dl) und Kalium (6,6 mmol/l). Der Lithiumserumspiegel betrug 3,6 mmol/l, d.h. bewegte sich im vital bedrohlichen Bereich. Carbamazepin- und Haloperidolspiegel lagen im therapeutischen Bereich. Nach sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erholte sich Frau A. – bis auf eine länger persistierende Abgeschlagenheit – innerhalb von 3 Wochen komplett. Der Kreatininwert schwankte zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl, sodass von einer primären Niereninsuffizienz als Ursache des Geschehens nicht ausgegangen werden kann. Wahrscheinlich haben die Veränderungen der Wasser- und Kochsalzzufuhr im Rahmen des operativen Eingriffs das akute Ereignis ausgelöst, das glücklicherweise keine neurologischen oder renalen Folgen hinterließ.

Literatur

Dunner DL: Optimizing lithium treatment. J Clin Psychiatry 2000; 61, Suppl 9: 76–81.

*Dr. med. Angelika Sieche,
Priv.-Doz. Dr. med. Henner Giedke
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Eberhard-Karls-Universität
Osianderstraße 24, 72076 Tübingen*

FAZIT

Bei Lithium-Dauermedikation ist eine regelmäßige Überwachung des Allgemeinzustandes, des Lithiumspiegels und der Nierenwerte unverzichtbar (möglichst in 6-monatlichem Abstand), auch wenn diese Medikation schon seit Jahren unverändert und komplikationslos erfolgt.

Diabetes insipidus durch Ofloxacin

Bei einem 25-jährigen Patienten mit einer schweren Pneumonie wurden zweimal 200 mg Ofloxacin gegeben. Nach 5 Tagen entwickelte er eine Polyurie von 20 Litern pro Tag und einen extremen Durst. Es wurde auf Ceftriaxon und Cloxacillin umgestellt, und die

Symptome verschwanden nach 2 Wochen. Der Patient wurde noch einmal mit Ofloxacin behandelt, und es kam zum gleichen Phänomen.

Aus der Arbeit geht nicht hervor, ob dies Phänomen zentral ausgelöst wurde oder

peripher, etwa durch eine Wirkung am Tubulusepithel.

Auch in der Datenbank des gemeinsamen Spontanerfassungssystems von BfArM und AkdÄ findet sich eine Meldung über das Auftreten eines Diabetes insipidus unter Ofloxacin.

Literatur

Bharani A, Kumar H: Diabetes insipidus induced by ofloxacin. *Brit Med J* 2001; 323: 547.

Hö

Literatur

1. Bottlender R, Dobmeier P, Möller HJ: Der Einfluss von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf die Blutgerinnung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66: 32–35.

2. de Abajo FJ, Rodriguez LAG, Montero D: Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Brit Med J* 1999; 319: 1106–1109.

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 Ulkusperforation und einem Alter zwischen 40 und 79 Jahren wurden 10.000 nach Alter, Geschlecht und Ereignisjahr identischen Kontrollpatienten gegenübergestellt. Der Anteil der Patienten,

die SSRI eingenommen hatten, war in der Gruppe der Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung (3,1%) 3fach höher als in der Gruppe der Kontrollpatienten (1%). Das isolierte relative Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung betrug unter der Einnahme von SSRI 2,6, unter nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAID) demgegenüber 3,7.

Das gepoolte relative Risiko, eine obere gastrointestinale Blutung zu erleiden, betrug bei gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern und NSAID 15,6, was einem Exzess-Risiko von 10,3 entspricht. Zwischen der Anwendung von Antidepressiva und Ulkusperforation bestand keine Beziehung.

*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 NSAID liegt. Wegen einiger methodischer Einwände tragen die Ergebnisse vorläufigen Charakter. **Trotz dieser Einschränkungen bedeutet das Ergebnis für die Praxis, dass SSRI und NSAID nur mit Vorsicht kombiniert werden dürfen.**

Clozapin und Olanzapin als Auslöser eines Diabetes?

In den letzten Jahren ist ein spezielles Risiko so genannter atypischer Neuroleptika (z.B. Clozapin oder Olanzapin) sehr deutlich geworden: Die Verschlimmerung oder gar die de-novo-Auslösung eines Diabetes mellitus. Über einen derartigen Fall einer schweren Ketoazidose wurde im Deutschen Ärzteblatt berichtet. Ob ein Zusammenhang mit der oft exzessiven Gewichtszunahme unter dieser Substanz zu sehen ist, wird in Bälde an dieser Stelle diskutiert. Jedenfalls werden soeben in einer Übersicht zu dieser Problematik häufigere Kontrollen

der Serumglukose und des Seruminsulins bei entsprechenden Patienten vorsorglich empfohlen.

Literatur

1. Baptista T et al.: Endocrine and metabolic abnormalities involved in obesity associated with typical antipsychotic drug administration. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 223–231.

2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Olanzapin – hyperos-

molares coma diabeticum, Rhabdomyolyse, Niereninsuffizienz. *Dt Ärztebl* 2002; 99, 11: A–741.

MOE

ZNS-Reaktionen unter Cephalosporinen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Spanische Autoren beschreiben 10 Patienten, von denen 2 Ceftriaxon, 2 Ceftazidim und 6 Cefepim i.v. erhalten hatten, zumeist wegen einer pulmonalen Infektion. In allen Fällen war die Dosis nach bekannten Regeln der Nierenfunktion angepasst worden. Dennoch kam es in diesen Fällen zu zerebraler Symptomatik wie Verwirrtheit, Agitation, Benommenheit. Im EEG ließen sich Krampfpotenziale nachweisen. Die Patienten erhielten Clonazepam i.v. und andere Antiepileptika, worauf die Symptome rasch verschwanden. Gleichzeitig wurde das Cephalosporin entweder abgesetzt oder in der Dosis deutlich vermindert.

Diese potenzielle Nebenwirkung ist bei hoher Dosierung praktisch für alle Penicilline und Cephalosporine bereits vor 25–30 Jahren beschrieben worden. Verwirrtheit kann zu ernstesten Folgen führen, ist aber dann ungefährlich, wenn sie rechtzeitig erkannt wird. Besonders gefährlich ist es, bei diesen schwer kranken Patienten nicht an diese Möglichkeit zu denken und sich mit anderen Erklärungen wie einem infektionsbedingten „Durchgangssyndrom“, Delir oder Altersverwirrtheit zufrieden zu geben.

Literatur

Martinez-Rodriguez J E et al.: Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111: 115–119.

Hö

FAZIT

Bei hoher Dosierung von Cephalosporinen und Penicillinen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion auf Verwirrheitszustände achten!

Höhere Dosen von Beta-Carotin sind gefährlich.

Beta-Carotin (Provitamin A) ist als natürlicher Bestandteil in Obst- und Gemüsesorten enthalten. Es wird ihm eine Schutzfunktion gegenüber Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen zugeschrieben. Von verschiedenen Herstellern wird es Nahrungsmitteln, auch Getränken und Milchprodukten, zugesetzt.

Das BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) weist aber darauf hin, dass Beta-Carotin in isolierter Form bei Rauchern und Menschen mit Herz- und Kreislaufkrankungen Gesundheitsschäden verursachen kann. Bis zur Festsetzung von Höchstmengen fordert das Amt die Hersteller auf, kein isoliertes Beta-Carotin zu verwenden. Es empfiehlt als Höchstmenge pro Tag insgesamt nicht mehr als 2 mg. Dies sind 10 Prozent der Dosierung, die sich in einer Studie für starke Raucher als schädlich erwiesen hat. Derzeit sind Nahrungsergänzungsmittel im Handel, die nach den Verzehrempfehlungen der Hersteller zu einer Aufnahme von 10 bis 20 mg/Tag und mehr führen können. Hinzu kommen Getränke, die zum Teil 36 mg zugesetztes Beta-Carotin pro Liter enthalten.

Aus ernährungsphysiologischer Sicht besteht keine Notwendigkeit für den Zusatz von Beta-Carotin, da die Vitamin A-Versorgung in Deutschland mehr als ausreichend ist. Umfangreiche Studien konnten die vermutete gesundheitsfördernde Wirkung von isoliertem Beta-Carotin nicht belegen. Vielmehr wurden bei starken Rauchern unter der Gabe von isoliertem Beta-Carotin sowohl ein Anstieg der Lungenkrebsrate als auch ein Anstieg der Zahl der Todesfälle bei bereits bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen beobachtet.

Literatur

Gesundheitlich bedenklich: BgVV empfiehlt Höchstmengen für isoliertes Beta-Carotin. BgVV-Pressedienst 05/2001 vom 31. 01. 2001.

(Der vollständige Text kann unter www.bgvv.de abgerufen werden.)

Hö

FAZIT

Von Nahrungsmitteln mit Beta-Carotin-Zusatz ist abzuraten.

Myoklonus als Folge einer gleichzeitigen Therapie mit Trazodon und Fluoxetin

Es wird über einen 39-jährigen HIV-Patienten berichtet, der wegen einer Depression 50 mg Trazodon (Thombran®) für zwei Monate erhielt. Schließlich wurden Trazodon auf 100 mg erhöht und zusätzlich 20 mg Fluoxetin gegeben. Der Patient wurde zunehmend ängstlich und bekam einen Hand-Tremor. Nach Absetzen beider Medikamente verschwanden die Symptome innerhalb von 7 Tagen. Offenbar ist es hier zu einer Addition der

serotonergen Eigenschaften beider Substanzen gekommen. Wir hatten vor solchen Komplikationen bereits in AVP 2/1996, S. 7 gewarnt.

Literatur

Darko W et al.: Myoclonus secondary to the concurrent use of trazodone and fluoxetine. *Vet Human Toxicol* 2001; 43, 4: 214–215.

Hö

Die preisgünstige Verordnung

Lisinopril

Laut Arzneiverordnungs-Report 2001 zeigen ACE-Hemmer einen weiteren Verordnungszuwachs. Für Lisinopril stiegen im Jahr 2000 die verordneten Tagesdosen (DDD) um 30,8 % gegenüber dem Vorjahr.

Präparat

Packungspreis

Lisinopril Tabletten, 5 mg, 100 Stück, FB: 47,73 EUR

Lisi 5 mg AbZ Tabletten	19,92
Lisi-Hennig 5 mg Tabletten	19,92
Lisinopril AL 5 mg Tabletten	19,93
Lisi Lich 5 mg Tabletten	20,42
Lisibeta 5 mg Tabletten	20,42
Lisigamma 5 mg Tabletten	20,42
Lisihexal 5 mg Tabletten	20,42
Lisinopril 5 Heumann Tabletten	20,42
Lisinopril 5 v.ct Tabletten	20,42
Lisinopril-ratiopharm 5 mg Tabletten	20,42
Lisi-Puren 5 mg Tabletten	20,45
Lisinopril AZU 5 mg Tabletten	20,45
Lisinopril BASF 5 mg Tabletten	20,45
Lisinopril Biochemie 5 mg Tabletten	20,45
Lisinopril STADA 5 mg Tabletten	20,45
Lisodura 5 mg Tabletten	20,45
Acerbon 5 Tabletten Eurim Pharm	42,92
Acerbon 5 Tabletten Kohl	42,92
Acerbon 5 Tabletten MTK	42,92
Acerbon 5 Tabletten Emra-Med	42,95
Acerbon 5 Tabletten Astrazeneca	47,72
Coric 5 mg Tabletten	47,72

Lisinopril Tabletten, 10 mg, 100 Stück, FB: 66,97 EUR

Lisinopril AL 10 mg Tabletten	29,35
Lisi Lich 10 mg Tabletten	29,61
Lisi-Hennig 10 mg Tabletten	29,61
Lisibeta 10 mg Tabletten	29,61
Lisigamma 10 mg Tabletten	29,61
Lisihexal 10 mg Tabletten	29,61
Lisinopril 10 Heumann Tabletten	29,61
Lisinopril 10 v.ct Tabletten	29,61
Lisinopril-ratiopharm 10 mg Tabletten	29,61
Lisi-Puren 10 mg Tabletten	29,64
Lisinopril AZU 10 mg Tabletten	29,64
Lisinopril BASF 10 mg Tabletten	29,64
Lisinopril Biochemie 10 mg Tabletten	29,64
Lisinopril STADA 10 mg Tabletten	29,64
Lisodura 10 mg Tabletten	29,64
Acerbon 10 Tabletten Astrazeneca	66,96
Coric 10 mg Tabletten	66,96

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15.04.2002); alle Preisangaben in Euro.

Lisinopril zur Prophylaxe der Migräne?

Norwegische Autoren beobachteten, dass einige ihrer Patienten, die wegen einer Hypertonie mit dem ACE-Hemmer Lisinopril behandelt wurden, über eine Besserung der Migräne berichteten. Sie schlossen daher 60 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 19 und 59 Jahren, die unter zwei bis sechs Migräneattacken pro Monat litten, in eine Cross-over-Studie ein. Die Behandlung erfolgte zunächst über 12 Wochen mit 2×10 mg Lisinopril oder Placebo und nach einer zweiwöchigen Ausschleichphase für weitere 12 Wochen mit der jeweils anderen Medikation. Für die Endauswertung blieben 47 Patienten übrig. Die Kopfschmerzstunden bezogen auf 12 Wochen besserten sich unter Lisinopril im Vergleich zu Placebo um 20%, die Tage mit Kopfschmerzen um 17% und die Tage mit Migräne um 21%. Die Einnahme von Analgetika und die Fehltag bei der Arbeit wegen Migräne waren nicht signifikant verändert.

Die hier vorgelegte Studie hat eine zu geringe Patientenzahl, um eine gültige Aussage zu machen. Für Cross-over-Studien zur Migräne-Prophylaxe werden mindestens 100 Patienten, die die Studie abschließen, benötigt. Der erzielte Therapieerfolg ist zwar statistisch signifikant, im Vergleich zu anderen Substanzen ist der Therapieerfolg aber sehr gering. Solange keine weitere größere Studie dieses Ergebnis reproduziert, kann eine Migräne-Prophylaxe mit Lisinopril nicht empfohlen werden. Es bleibt also bei den Standardmedikamenten zur Migräneprophylaxe: die Betablocker Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol, der Calciumantagonist Flunarizin, das Antiepileptikum Valproinsäure. Ebenfalls wirksam sind nichtsteroidale Antirheumatika, Serotoninantagonisten und trizyklische Antidepressiva.

Literatur

Schrader H, Stovner LJ, Helde G et al.: Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Brit Med J* 2001; 322: 19–22.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener
Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

FAZIT

In einer kleinen Cross-over-Studie wurden 10 mg Lisinopril und Placebo zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt. Lisinopril war zwar signifikant wirksamer als Placebo, der therapeutische Gewinn liegt allerdings nur bei 20%. Für den praktischen Einsatz bedeutet dies, dass die therapeutische Wirkung von Lisinopril zur Migräne-Prophylaxe da-

Flugreisen und Lungenembolie

Dieses Thema hat in letzter Zeit die Laienpresse beschäftigt, und insofern ist eine Arbeit interessant, die die Häufigkeit eines solchen Ereignisses zu fassen versucht (1). Die Autoren fanden 56 Fälle, von denen 42 Frauen und 14 Männer waren. Nur 4 von ihnen hatten ein (nach gängigen Kriterien) hohes Risiko, 49 ein „mäßiges“ Risiko (Varikosis, Adipositas, Estrogen- oder Progesteron-Einnahme o. ä.). Eindeutig war die Abhängigkeit von der Länge des Fluges.

Die Autoren errechneten ein Risiko von 2,66 Ereignissen pro 1 Mio Passagiere bei einer Flugdistanz zwischen 7.500

und 10.000 km. War die Flugdistanz über 10.000 km, betrug diese Zahl 4,77. Ein Kommentator dieser Arbeit (2) hält nach dem bisherigen Kenntnisstand eine pharmakologische Prophylaxe (ASS oder Heparin) für nicht angezeigt und plädiert für einfache Maßnahmen wie intermittierende isometrische Anspannung der Beinmuskulatur, reichliche Flüssigkeitszufuhr (keinen Alkohol wegen der Dehydrierung und Siedierung) und evtl. Unterschenkel-Kompressionsstrümpfe.

Literatur

1. Lapostolle F et al.: Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779–783.
2. Ansell JE: Air travel and venous thromboembolism – is the evidence in? *N Engl J Med* 2001; 345: 828–832.

Hö

Kinderwunsch und Folsäure gehören zusammen – Verminderung des Auftretens von Spina bifida durch Folsäuresupplementierung

Der Wunsch nach einem gesunden Kind bewegt derzeit die Öffentlichkeit, wenn es um die Präimplantationsdiagnostik geht. Mindestens ebenso bewegen sollte die Tatsache, dass nur viel zu wenige Frauen in Deutschland zwischen 18 und 40 Jahren ausreichend viel Folsäure zu sich nehmen. Folsäure ist während der ersten Schwangerschaftswochen für Zellteilung und Organbildung ein wichtiges Vitamin, insbesondere für die normale Gehirn- und Rückenmarksentwicklung. Folge einer ungenügenden Zufuhr von Folsäure kann sich in der Entwicklung einer Spina bifida äußern; in Deutschland sind jährlich 1.600 Kinder davon betroffen.

Die zusätzliche Zufuhr von Folsäure (0,4 mg täglich zusätzlich zur Nahrung) verringert deutlich die Häufigkeit von Fehlentwicklungen des Rückenmarks und des Zentralnervensystems, wie sich in umfangreichen Studien zeigen ließ. Die zusätzliche Aufnahme kann über gezieltes Essen von Nahrungsmitteln, die viel Folsäure enthalten, über Nahrungser-

Praktische Ratschläge zur Folsäure-Ergänzung

Nahrungsmittel mit hohem Folsäuregehalt	Nahrungsmittel mit Folsäurezusatz	Frei verkäufliche folsäurehaltige Tabletten (Beispiele)
Weizen-Vollkornmehl: 50 µg/100 g	Frühstücksmüsli, z.B. Cornflakes	Folsan® 0,4 mg
Broccoli: 70 µg/100 g Wirsing: 90 µg/100 g		Lafo1®
Spinat: 80 µg/100 g		
Orangensaft: 35 µg/100 g		

gänzungsmittel oder über frei verkäufliche Arzneimittel erreicht werden.

Wichtig hierbei ist, dass die erhöhte Folsäurezufuhr bereits vier Wochen vor dem ersten Schwangerschaftstag erfolgen sollte, einem Zeitpunkt, der meist nicht voraussagbar ist.

Wie ist dieses Problem zu lösen?

Jeder Arzt, der Frauen im gebärfähigen Alter betreut, in welcher Indikation auch immer, sollte eine erhöhte Folsäurezufuhr empfehlen. Ca. € 0,15 pro Tag kostet die Dosis von 0,4 mg täglich, wenn sie in Nah-

rungsergänzungsmitteln oder in Form eines Arzneimittels aufgenommen wird.

*Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy,
Prof. Dr. Hildegard Przyrembel
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Thielallee 88–92, 14195 Berlin*

FAZIT

Raten Sie Patientinnen im gebärfähigen Alter, sich ausreichend mit Folsäure zu versorgen.

Die Dummen sterben nicht aus – oder doch? Germanium als Nahrungsergänzungsmittel, nicht nur unsinnig, sondern auch gefährlich

Auf dem Markt werden Schraubflaschen mit Gelatinekapseln, die mit einem weißlichen Pulver gefüllt sind, von der österreichischen Firma Ökopharm unter dem Namen „Germanium-132-Kapseln“ angeboten. Inhalt der Kapseln ist Germanium, ein Metall, welches in der Natur in geringen Konzentrationen vorkommt. Es ist kein essenzieller Nahrungsbestandteil, und deshalb ist das Angebot von Germanium in Kapseln als Nahrungsergänzungsmittel unsinnig. Es wird behauptet, dass Germanium eine immunstimulierende Wirkung (was immer das heißen mag) und einen hemmenden Einfluss auf die Krebsentste-

hung (auch dies fragwürdig) habe sowie günstige Einflüsse auf Bluthochdruck und Epilepsie besäße.

Die übliche Aufnahme über Pflanzen und tierische Produkte beträgt etwa 1,5 mg täglich. Bei höheren Aufnahmemengen (die vertreibende Firma empfiehlt 50 mg/Tag) können Schäden an Lunge, Leber, Nerven und insbesondere den Nieren bis hin zum Nierenversagen auftreten. Nach längerer höherer Dosierung (49–588 mg/Tag) sind schwerwiegende Gesundheitsschädigungen und sogar Todesfälle berichtet worden.

AkdÄ

FAZIT

1. Wenn Patienten fragen, abraten vom Kauf.
2. Bei unklaren Krankheitsbildern mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche und -schmerzen sowie Taubheitsgefühl und Hautbrennen an die Einnahme von Germanium denken. Die Frage nach der Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln kann diagnostisch wichtig sein.