



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 (komm.): J. D. Tiaden
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04 -525
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 11/905 35 86, Telefax: 02 11/905 36 36
Druck: Meinke GmbH, Neuss

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

Till Bayer – oder wie nahe liegt Leverkusen an Wolfenbüttel? Seite 2

Therapie aktuell

Akne-Therapie im Überblick Seite 2

Behandlung von Helicobacter pylori-Infektionen Seite 3

Therapeutischer Nutzen von Phytopharmaka bei Benigner Prostatahyperplasie Seite 4

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Leflunomid Seite 6

Oxcarbazepin – ein neues Antiepileptikum Seite 7

Oxycodon – ein altes Opioid neu auf dem deutschen Markt Seite 8

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sumatriptan und Vorhofflimmern Seite 9

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura nach Clopidogrel Seite 10

Bluthochdruck und antihypertensive Medikation als Risikofaktoren für Diabetes mellitus? Seite 11

Schlafattacken bei der Behandlung von Parkinson-Patienten Seite 12

Zitate

Bisoprolol vor Risiko-Operationen Seite 12

Kosten-Nutzen-Analyse von Interferon beta-1b bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose Seite 13

Raloxifen zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose Seite 13

... was uns sonst noch auffiel

Wer bedarf einer Pneumokokken-Impfung? Seite 14

Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen? Seite 15

Vitamin E verhindert keine kardiovaskulären Ereignisse Seite 15

Buchbesprechung: „Handbuch Medikamente“ der Stiftung Warentest Seite 16

In eigener Sache Seite 16

Till Bayer – oder wie nahe liegt Leverkusen an Wolfenbüttel?

Vor vielen Jahren, als das Flunkern noch erlaubt war, rief Till Eulenspiegel alle Schneider nach Wolfenbüttel, er habe ihnen etwas Wichtiges zu sagen. Als sie dann versammelt waren, verkündete er, man müsse hinten in den Faden einen Knoten machen. Wenn man dann den ersten Stich gemacht habe, hake sich der Knoten im Gewebe fest und ziehe sich nicht so leicht durch. Till Eulenspiegel hatte dafür gesorgt, dass er kurz nach der Verkündung dieser Weisheit durch einen Hinterausgang verschwinden konnte, andernfalls wäre er wohl übel verprügelt worden.

Gewiss ist es Ihnen, liebe Kolleginnen und Kollegen, auch schon einmal so gegangen: Da fährt man auf einen Kon-

gress und hört Vorträge z.B. über das akute Nierenversagen oder die urämische Osteopathie. Man erfährt, dass die Pathogenese nicht so ganz klar sei, dass das Krankheitsbild früh erkannt und energisch behandelt werden müsse. Das nächste Thema folgt unter den gleichen Aspekten. Unter den Zuhörern sitzen viele, die Staatsexamen abnehmen und die die hier reproduzierten Erkenntnisse von jedem verlangen würden, der mit „befriedigend“ bestehen will. Dennoch: Nach diesen Vorträgen wird müde, aber immerhin doch höflich geklatscht, und keiner macht Miene, die Redner zu verprügeln. Oft habe ich mich gefragt, weshalb eigentlich nicht? Verdient hätten sie es. Doch nein, zur Gewalt will ich hier nicht aufrufen!

Nun glauben die Kollegen von Bayer, gegenüber jenen Rednern und gegenüber Till Eulenspiegel nicht zurückstehen zu dürfen. Sie informieren uns, dass Aspirin® bei Migräne hilft und bringen „Aspirin Migräne®“ in den Handel. Es handelt sich um gepufferte Brausetabletten zu je 500 mg Acetylsalicylsäure. Es gelang den Bayer-Kollegen sogar, diese „wichtige Nachricht“ in die Bild-Zeitung und die Abendnachrichten zu bringen. Nun will ich auch hier nicht zu der Gewalt aufrufen, der Till Eulenspiegel durch seine flinke Flucht entging. Aber eines müssen wir doch energisch fordern: Bitte, verehrte Kollegen und Marketing-Manager von Bayer, seid konsequent und tragt wenigstens doch auch Tills Narrenkappe!

*Prof. Dr. med. Dietrich Höfler,
Stellvertr. Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

Therapie aktuell

Akne-Therapie im Überblick

Zur Therapie der Acne vulgaris werden Wirkstoffe gegen die vier pathogenetischen Faktoren

- folliculäre Hyperkeratose
- gesteigerte Talgdrüsenaktivität und Hyperseborrhoe
- mikrobielle Hyperkolonisation
- Entzündung und immunologische Wirtsreaktion

eingesetzt, um die Schwere der Erkrankung zu mildern, den Verlauf zu verkürzen und Komplikationen wie Narbenbildung zu vermeiden.

Allgemeine Therapiehinweise

Zur **Hautreinigung** werden Syndets, alkoholische Lösungen und weiche fett-aufsaugende Kosmetiktücher empfoh-

len. Die mechanische Entfernung der Komedonen nach Aufweichung der Hornschicht durch feuchtwarme Kompressen bzw. Gesichtsmasken zählt zur sogenannten **Aknetoilette**. Offene Komedonen werden mit dem Komedonenquetscher exprimiert, geschlossene vorher mit Lanzette oder Kanüle angeritzt.

Eine spezielle **Aknediät** gibt es nicht, ausbalancierte Kost ist grundsätzlich zu empfehlen. Jod- und bromhaltige Nahrungs- und Arzneimittel sind aber zu meiden. **Zuwendung** und ermunternder Optimismus können helfen, Angstgefühle und Depressionen abzubauen sowie soziale Kontakte zu erleichtern. Die Aufklärung zielt auch darauf, dass die Patienten für die meist lange Be-

handlungsdauer ausreichend Geduld aufbringen.

Antikeratinisierende Therapie

Lokal haben sich Salicylsäure-Anwendungen (0,5–3% in Ethanol 50% oder in Isopropanol 20–30%) für mildere Formen (Komedonen-Akne) bewährt. Noch stärker schälend wirken Tretinoin (0,025–0,1% Vitamin A-Säure), Isotretinoin, Adapalene, Benzoylperoxid (3–10%) und Azelainsäure. Durch ihre Reizwirkung können sie zu vorübergehender Rötung, Schuppung und Juckreiz führen. Deshalb wird meist mit der niedrigsten Konzentration begonnen und später gesteigert, um die Gewöhnung zu erleichtern.

Systemisch ist Isotretinoin als stark sebosuppressive, antiinflammatorische und antikeratinisierende Substanz vor allem bei der schweren therapieresistenten Form (Acne conglobata) indiziert. Man gibt Isotretinoin in einer Tagesdosis von 0,2–1,0 mg/kg KG (bevorzugt 0,5 mg/kg) meist über einen Zeitraum von 12–16 Wochen, aber auch bis zu 12 Monaten. An Nebenwirkungen sind Trockenheit der Haut und Schleimhäute (Cheilitis, Konjunktivitis, Nasenbluten), Myalgien, Pseudotumor cerebri (cave: Kombination mit Tetracyclinen), Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin sowie Hyperostosen der Wirbelkörperkanten und Ligamenta (bei Langzeitgabe) zu beachten. **Isotretinoin wirkt teratogen und ist daher bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert.** Selbst nach örtlicher Anwendung wurden Missbildungen gemeldet.

Antimikrobielle Therapie

Lokal steht die Anwendung von Benzoylperoxid wegen seiner zuverlässigen Wirkung an erster Stelle. Auch Azelainsäure besitzt antimikrobielle Effekte. Antibiotika wie Erythromycin und Tetracycline sind ebenfalls in Gebrauch, zeigen aber erhebliche Resistenzbildung bei Staphylococcus aureus und in geringerem Maße bei Propionibacterium acnes/granulosum. Dieser Entwicklung wird bei Erythromycin durch Kombination mit Zink gegengesteuert. Die Antibiotika werden als Creme, alkoholische Lösung, Gel oder Lotio angeboten.

Systemisch: Insbesondere bei stärkerer pustulöser Komponente sind Antibiotika vom Tetracyclin-Typ aufgrund ihrer Anreicherung im Talgdrüsenfollikel indi-

ziert. Minocyclin (1–2 x 50 mg/Tag) hat ein geringeres Photosensibilisierungsrisiko, ist aber deutlich teurer als Doxycyclin. Ggf. kann auf Tetracyclin (3 x 500 mg für 3–6 Monate, danach 1 x 500 mg/Tag), Doxycyclin (50 mg/Tag) oder auch Erythromycin (3 x 500 mg bzw. 2 x 500 mg) ausgewichen werden. Die Therapie wird über mindestens 6 Monate fortgeführt. Bei Clindamycin ist wegen der Enterocolitis-Gefahr Zurückhaltung angebracht.

Antiinflammatorische Therapie

Lokal antientzündlich wirken auch die genannten Antibiotika, da sie die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies aus Neutrophilen hemmen. Zusätzlich kann CO₂-Aceton-Schnee bzw. Kryo-Kontakt- oder Kryo-Spray-Freezing mit flüssigem Stickstoff hilfreich sein. Gleiches gilt für die Bestrahlung mit natürlicher Sonne oder UVA bzw. UVB. Allerdings sollten UV-Strahlen erst nach Besserung des Befundes eingesetzt werden, denn die eintretende Pigmentierung überdeckt das klinische Bild. UVA wirkt zudem komedogen. Glucocorticoid-Kristallsuspension wird bei Acne conglobata intraläsional gegeben.

Systemisch helfen neben Antibiotika auch Diaminodiphenylsulfon bei Acne conglobata (50–100 mg/Tag), Isotretinoin und in seltenen Fällen auch Glucocorticoide (Acne fulminans, Acne conglobata).

Sebosuppressive Therapie

Lokal: Alkoholische Lösungen wirken bis zu einem gewissen Grad entfettend, aber nicht sebosuppressiv.

Systemisch: Estrogene und Chlormadinonacetat, in erster Linie in Antikonzeptiva, können antiseborrhöisch wirken, wenn man die Geduld hat, mindestens 3 Zyklen abzuwarten. Am deutlichsten wirksam ist das Antiandrogen Cyproteronacetat. Diese Hormonpräparate sind nur bei Frauen einsetzbar. Allgemein sebosuppressiv wirkt einzig Isotretinoin.

Literatur

1. Orfanos CE, Garbe C: Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag, Berlin 1995.
2. Plewig G, Kligman AM: Akne und Rosazea, 2. erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin 1994.

AkdÄ

FAZIT

In leichteren Fällen von Akne reicht neben pflegender Hautreinigung und Aknetoilette eine Behandlung mit Azelainsäure- oder Tretinoin-haltigen Externa. Bei entzündlichen Formen sollte zusätzlich mit Benzoylperoxid oder topischen Antibiotika behandelt werden. In schweren Fällen sind systemische Gaben von Minocyclin oder Doxycyclin und ggf. auch Isotretinoin unverzichtbar. Bei Therapieresistenz sind Diaminodiphenylsulfon (Acne conglobata) bzw. kurzfristig sogar Glucocorticoide (Acne fulminans) in Erwägung zu ziehen. Bei jungen Frauen lohnt sich ein Versuch mit Antikonzeptiva, insbesondere in Kombination mit einem Antiandrogen.

Helicobacter pylori-Infektionen: Wann und wie behandeln?

Etwa 50 % der Weltbevölkerung sind mit H. pylori infiziert. In Deutschland liegt die Durchseuchung im Kindesalter bei 6 bis 10 %, ab dem 40. Lebensjahr bei 40 %. Nach Schätzungen von englischen Autoren sterben mehr Menschen an den Fol-

gen der H. pylori-Infektionen als an allen anderen in den industrialisierten Nationen auftretenden Infektionen. Etwa einer von fünf Infizierten entwickelt eine relevante Krankheitsmanifestation.

Die Indikationen für eine Behandlung werden unterschiedlich bewertet. In einer 1996 in Maastricht durchgeführten europäischen Konferenz wurden drei Kategorien von Empfehlungen gegeben:

A: dringlich empfohlen

- duodenale und gastrale Ulzera
- blutende Ulzera
- niedrig maligne B-Zell-MALT-Lymphome im Rahmen klinischer Studien
- Gastritiden mit deutlich erkennbaren makro- oder mikroskopischen Veränderungen, z. B.:
 - hypertrophische Gastritis
 - erosive Gastritis
 - Atrophie
 - Dysplasie
- nach chirurgischer Resektion bei Ulcus duodeni oder Magenkarzinom

B: ratsam

- funktionelle Dyspepsie
- familiäre Anamnese für ein Magenkarzinom
- Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern bei Refluxösophagitiden
- geplante oder langdauernde Therapie mit NSAR

C: unsicher

- asymptomatische Individuen
- Verwandte von infizierten Patienten
- Prävention des Magenkarzinoms (z. Z. in Studien erprobt)
- extraalimentäre H. pylori-assoziierte Erkrankungen

Therapiestandards

(siehe auch AVP 1/99, Seite 14)

1. In jedem Falle Standard-Dosis eines Protonenpumpeninhibitors (PPI):
z. B. Omeprazol 2 x 20 mg oder Lansoprazol 2 x 30 mg oder Pantoprazol 2 x 40 mg,
2. in Kombination mit Antibiotika:
z. B. Amoxicillin 2 x 1 g + Clarithromycin 2 x 500 mg über 7 Tage
3. oder PPI + Metronidazol 2 x 400 mg + Clarithromycin 2 x 500 mg über 7 Tage.

Mit dieser Therapie wird in Studien in 90% der Fälle ein Erfolg erzielt, die Quote liegt in der Praxis niedriger. Die Mehrzahl der Therapieversager ist auf unvollständige Tabletteneinnahme (Noncompliance) oder auf Antibiotikaresistenz von H. pylori zurückzuführen.

„Quadrupel-Therapie“:

PPI 2 x Standarddosis + Tetracyclin 4 x 400 mg + Metronidazol 3 x 400 mg + Wismutsubcitrat 4 x 120 mg über 7 Tage.

Alternativ kommt auch ein Therapieversuch mit Omeprazol 3 x 40 mg und Amoxicillin 3 x 1 g über 10 Tage in Frage.

Überprüfung des Therapieerfolges: Während bisher die Re-Gastroskopie mit erneuter Biopsie oder der (aufwendige) Atemtest als notwendig galt, kann jetzt ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder ein Stuhltest (Helicobacter pylori Stuhl-Analyse; HpSA) empfohlen werden. Es wird hierbei nach einem H. pylori-Antigen in einer erbsengroßen Stuhlprobe gesucht. Der Test wird mit einer Sensitivität und Spezifität von 95% und einem negativen und positiven prädiktiven Wert von 92% angegeben. Die endoskopisch-histologische Kontrolle bleibt beim Magenulkus und bei präneoplastischen Läsionen zwingend.

*Prof. Dr. med. P. Malfertheiner
Universitätsklinikum Magdeburg
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatology, Infektologie
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg*

Welchen therapeutischen Nutzen besitzen Phytopharmaka bei der Benignen Prostatahyperplasie?

In Deutschland wurden im Jahre 1998 2,76 Mio. Verordnungen im Werte von 182 Mio. DM für Phytopharmaka bei der Behandlung der Benignen Prostatahyperplasie (BPH) getätigt. Marktführend sind Sabalfruchtextrakte (z. B. Prostess®, Talso®, Prostagutt mono®), Phytosterole wie Beta-Sitosterin (z. B. Azuprost M®, Harzol®), Brennnesselwurzelextrakt (z. B. Bazoton®, utk®), Kürbissamenextrakt

(z. B. Prosta Fink forte®) oder Pollenextrakt (z. B. Cernilton®) sowie Kombinationspräparate (z. B. Prostagutt forte®).

In zahlreichen Studien und auch in einigen Metaanalysen wird behauptet, dass Phytopharmaka die mit der BPH assoziierten irritativen und obstruktiven Symptome ebenso wirksam beeinflussen

wie der 5 α -Reduktasehemmer Finasterid (Proscar®) oder Alpha₁-Rezeptorenblocker wie Tamsulosin (Alna®, Omnic®) oder Alfuzosin (Uroxatral®, Urion®) u. a. Allerdings sind die Symptome der BPH wie Restharn, Harndrang, Nykturie und reduzierter maximaler Harnfluss so fluktuierend und von subjektiven Wahrnehmungsschwankungen beeinflusst, dass sie nur bei langfristiger Kontrolle

als Indikatoren für die Progredienz oder Besserung der Erkrankung herangezogen werden können. Deshalb bleiben auch doppelblinde und kontrollierte Studien mit diesen Prüfparametern ohne klinisch relevanten Aussagewert, wenn sie über Zeiträume von nur 3, 6, 12 oder 24 Wochen durchgeführt werden.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit im Rahmen von Zulassungsstudien ist die Feststellung eines signifikanten Unterschiedes zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe für Zulassungsbehörden ausreichend. Derartige signifikante Unterschiede werden um so „deutlicher“, je mehr Patienten im Rahmen von Metaanalysen „gepoolt“ werden. Gleichzeitig verschleiern Metaanalysen oft die mangelhafte Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien durch Datenfülle. Deshalb sollten Metaanalysen nur als positiver Beitrag zur Wirksamkeitsfrage gewertet werden, wenn sie eine rigorose Eingangskontrolle der eingeschlossenen Studien beinhalten. Daran fehlt es bei den bisherigen Metaanalysen über die Wirksamkeit von Phytopharmaka bei der BPH.

Wenig geeignet sind auch Vergleichsstudien mit einem Therapiestandard, wenn letzterer ebenfalls zweifelhaft wirksam ist. Deshalb ist z.B. eine umfangreichere Studie zur Äquivalenz von Sägepalmen-Früchteextrakt und Finasterid als Wirksamkeitsnachweis ungeeignet, da Finasterid bei geringer Prostatavergrößerung nicht besser als Placebo wirkt. Dementsprechend ist der gleiche Sägepalmen-Früchteextrakt unterlegen, wenn gegen eine erwiesenermaßen wirksame Substanz, wie einen Alpha₁-Rezeptor-Antagonisten, geprüft wird.

Wie stark der Effekt einer Placebo-Behandlung bei der BPH ist, zeigt sich im Vergleich zwischen Patienten, die eine Behandlung mit Placebo erhalten, und solchen, die gar nicht behandelt werden. Anhand der subjektiven Parameter verschlechtern sich die Beschwerden der Patienten unter der Placebo-Behandlung in 12%, bei den unbehandelten in 45% der Fälle. Auch bei den objektiven Parametern wie Restharn oder Harnfluss verschlechtern sich die Befunde in der

Placebo-Gruppe in 17%, in der nicht therapierten Gruppe jedoch in 63% der Fälle.

Diese Varianz der Befunde hinsichtlich der Therapieergebnisse unter Einfluss von „Scheinbehandlung“ belegt, dass die kurzfristige signifikante Beeinflussung subjektiver Beschwerden oder Messgrößen wie Harnfluss, Restharnvolumen oder Nykturie als Nachweis des therapeutischen Nutzens für die Behandlung der BPH nicht ausreicht. Entscheidend für den therapeutischen Nutzen ist das Ausmaß des Unterschiedes zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe bei langfristiger Therapie, also die klinische Relevanz der Effekte, nicht die Signifikanz des Unterschieds, die vor allem von der Patientenzahl beeinflusst wird. Klinisch relevant ist einzig und allein die Verhinderung der Progression der BPH bis zur operationspflichtigen Intervention, die nach einem Jahr jeden dritten Patienten, nach drei Jahren jeden zweiten Patienten betrifft. Derartige Studien liegen derzeit nicht vor.

Schließlich fehlen Daten, die belegen, dass die Progredienz der Erkrankung durch Phytopharmaka im Sinne der Senkung der Operationsbedürftigkeit beeinflusst wird. Die Effektivität einer „Scheinbehandlung“ im Vergleich zu einer „unbehandelten“ Kontrollgruppe ist bei der BPH belegt.

Literatur

1. Altwein JE, Berges R, Dreikorn K et al.: Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-Syndroms. Urologie 1999; [A] 38: 529–536.
2. Mühlbauer B, Osswald H, Schmitz W: Urologika. In: U. Schwabe und D. Paffrath (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 1999, Springer: Heidelberg, 1999, S. 563–578.
3. Perleth M, Antes G (Hrsg.): Evidenzbasierte Medizin, Medizin Verlag München, 1998.
4. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al.: Evidence-based medicine. Churchill Livingstone Edinburgh–London–New York, 2000.

*Prof. Dr. med. K. Dreikorn
Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße
Urologische Klinik
St.-Jürgen-Straße 1, 28205 Bremen*

*Prof. Dr. med. P. S. Schönhöfer
Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße
Institut für klinische Pharmakologie
St.-Jürgen-Straße 1, 28205 Bremen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. S. Peter, Darmstadt.

FAZIT

Die Behandlung des klinischen BPH-Syndroms sollte auf der Grundlage Evidenz-basierter Medizin erfolgen. Während der Effekt von Alpha₁-Adrenorezeptor-Blockern und 5α-Reduktasehemmern bei speziellen Indikatoren durch sorgfältige Studien belegt werden konnte, reicht die gegenwärtige Datenlage für eine grundsätzliche Empfehlung von Phytotherapeutika nicht aus. Ihr Einsatz als „unsaubere Scheinbehandlung“ ist teuer; sie belastete die GKV im Jahre 1998 mit Kosten von 182 Mio. DM.

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

Hinweis

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

Leflunomid

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Leflunomid (Arava®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“; DMARD) mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus. Es ist geeignet für die Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (RA). Seine Wirkungen sind vergleichbar mit denen von Methotrexat, Sulfasalazin und Ciclosporin. Leflunomid verbessert die Symptome der RA und verzögert nachweislich die Progression. Die Funktion der Gelenke und die Lebensqualität werden gebessert.

Wirkungsweise

Leflunomid (Arava®) wird im Organismus durch den „First pass“-Metabolismus zu einem Stoff aktiviert, der die Synthese von Pyrimidin einschränkt und damit die Bildung bestimmter pathogenetisch wichtiger, den Entzündungsprozess unterhaltender T-Lymphozyten hemmt.

Wirksamkeit

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase II wurden Patienten mit 10 mg/d Leflunomid über 6 Monate behandelt, wonach es zu einer 20%igen Besserung der Symptome kam. Eine höhere Dosis (25 mg/d) führte zu einer 58%igen Besserung der Symptome (1).

In einer nachfolgenden 24-wöchigen Phase erhielten die Patienten in einer dreiarmligen Studie entweder an 3 Tagen eine erhöhte Anfangsdosis von 100 mg/d, anschließend 10 oder 20 mg/d Leflunomid oder in steigenden Tagesdosen von 0,5 bis 2 g Sulfasalazin sowie in der dritten Gruppe Placebo (2). Am Studienende war die Wirkung von Leflunomid vergleichbar gut mit Sulfasalazin und besser als unter Placebo, was Schwellung der Gelenke, Schmerzstärke, morgendli-

che Steifigkeit und die Beurteilung des Zustandes durch den Arzt betrafen. Auch die radiologisch beurteilte Erkrankungsprogression war in beiden Verumgruppen gegenüber Placebo verzögert (2). Beim Vergleich der Wirkungen von Leflunomid (10–20 mg/d) mit denen von Methotrexat (7,5–15 mg/Woche) kam es nach 12-monatiger Behandlung zu einem deutlichen Rückgang der Symptome: Leflunomid 52%, Methotrexat 42%, Placebo 26%. Leflunomid kann auch mit Methotrexat zur Behandlung der schweren Formen der RA kombiniert werden (4).

Pharmakokinetik

Leflunomid wird mittels „First pass“-Effekt zu der eigentlich wirksamen Substanz metabolisiert. Die Plasmaproteinbindung übersteigt 99%, seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 15–18 Tagen, wobei das Produkt biliär und renal ausgeschieden wird. Die Gabe von Colestyramin reduziert die Plasmaspiegel durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs um 40–50% innerhalb von 24 Stunden. Bei der Kombination von Leflunomid mit Methotrexat treten keine pharmakokinetischen Interaktionen auf.

Indikation

Leflunomid (Arava®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“; DMARD), welches für die Behandlung der aktiven RA beim Erwachsenen indiziert ist. Leflunomid kann wie andere Basistherapeutika mit NSARs und Glucocorticoiden sowie je nach Schweregrad der Erkrankung mit Methotrexat kombiniert werden; andere Basistherapeutika sind gleichzeitig nicht gestattet. Für Patienten unter 18 Jahren bestehen keine Erfahrungen.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen: häufig Hautausschläge und Alopezie (dosisabhängig), vorübergehende Erhöhungen der

Leberenzyme, die noch durch die Kombination mit Methotrexat verstärkt werden. Unter der Kombination mit Methotrexat gehäuft Durchfall, Übelkeit und Geschwürbildungen im Mund-Rachenbereich (3). Die Leberwerte sind in den ersten 6 Monaten im zweiwöchigen Abstand zu kontrollieren, ebenso der Blutdruck. Gleichzeitig auftretende Infektionserkrankungen können einen höheren Schweregrad erreichen. Männer im zeugungsfähigen Alter müssen wegen der möglicherweise auftretenden embryotoxischen Effekte ausreichende Verhütungsmaßnahmen betreiben.

Kontraindikationen: Schwere Immundefekte wie z.B. AIDS; deutlich eingeschränkte Knochenmarksfunktion; ausgeprägte Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die nicht durch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verursacht werden; schwere, unkontrollierte Infektionen; mittlere bis schwere Nierenfunktionsstörungen, nephrotisches Syndrom (Proteinmangel); eingeschränkte Leberfunktion. Keine Anwendung vor geplanten Schwangerschaften oder während einer Schwangerschaft und der Stillperiode.

Begleitbehandlung: Leflunomid kann mit Methotrexat im Sinne einer additiven bzw. synergistischen Wirkung bei gleichbleibender Verträglichkeit kombiniert werden, wenn die Monotherapie mit Methotrexat über 6 Monate erfolglos blieb. Keine Kombination mit anderen antirheumatisch wirkenden Basistherapeutika, jedoch ist die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika möglich (s.o.).

Kosten

Die übliche Behandlung setzt an den ersten 3 Tagen mit je 100 mg ein (Kosten: 158,10 DM) und wird an allen nachfolgenden Tagen mit 10–20 mg fortgeführt, sodass sich daraus Tagestherapiekosten von 5,17 bzw. 7,35 DM errechnen lassen. Diese Kosten liegen z.T. deutlich über denen, die bisher durch andere Basistherapeutika wie

Goldsalze (z.B. Ridaura®: 5,51 DM/d), Hydroxychloroquin (Quensyl®: 1,12 DM/d) oder Penicillamin (z.B. Metalcaptase® 300: 2,06 DM/d) verursacht werden. Angesichts des höheren therapeutischen Erfolgs sollte Leflunomid dann eingesetzt werden, wenn die übrigen Basistherapeutika einen unzureichenden Erfolg erkennen lassen. Die Kosten werden durch ein von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie verabschiedetes Überwachungsprogramm erhöht, nach dem zusätzliche Laborbestimmungen obligat sind (während der ersten 6 Monate zweiwöchentlich, anschließend alle 8 Wochen).

Literatur

1. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B et al.: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595–1603.

2. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al.: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999; 353: 259–266.

3. Strand V, Cohen S, Schiff M et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999; 159: 2542–2550.

4. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al.: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–1328.

AkdÄ

Einführung

Seit März 2000 ist Oxcarbazepin (Trileptal®) zur Behandlung von fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren in Mono- und Kombinationstherapie zugelassen. Das Medikament ist in über 30 anderen Ländern, z.B. in Österreich und der Schweiz, schon seit einigen Jahren auf dem Markt.

Pharmakologisches Kurzportrait

Oxcarbazepin kann als „Weiterentwicklung“ des Carbamazepin-Moleküls betrachtet werden und hat mit diesem große strukturelle Ähnlichkeit. Es wird nahezu vollständig zu einem Monohydroxy-Derivat verstoffwechselt. Die Ausscheidung des Metaboliten erfolgt überwiegend renal. Die vom Carbamazepin her bekannte Autoinduktion, d.h. die in der Anfangsphase der Therapie einsetzende Erhöhung des eigenen Abbaus, die ggf. eine Dosisanpassung nötig macht, fällt bei Oxcarbazepin weg.

Wirksamkeit

Die antiepileptische Wirksamkeit des Medikaments konnte in 10 doppelblinden, teilweise Placebo-kontrollierten Add on- und Monotherapie-Studien gezeigt werden. U.a. wurde eine gleichwertige antiepileptische Wirksamkeit im Vergleich zu Phenytoin und Valproat bei neu diagnostizierten bzw. vorher unbehandelten Epilepsien gefunden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Auch unter Oxcarbazepin werden – wie bei anderen Antiepileptika – zentralnervöse Nebenwirkungen, insbesondere Müdigkeit, Kopfschmerzen und zerebelläre Symptome, beobachtet. Allergische Hautreaktionen sind seltener als bei Carbamazepin; in 25–30 % der Fälle besteht Kreuzallergie. Hyponatriämien – nur selten klinisch relevant – treten häufiger als unter Carbamazepin auf. Allerdings wurden auch Fälle von schweren Hyponatriämien bis hin zum Koma be-

Oxcarbazepin – ein neues Antiepileptikum

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Oxcarbazepin (Trileptal®) ist eine „strukturelle Weiterentwicklung“ des Antiepileptikums Carbamazepin und verbindet die gute Wirksamkeit dieser Substanz mit einer möglicherweise besseren Verträglichkeit. Vorteilhaft ist insbesondere das geringer ausgeprägte Interaktionspotential. Den Einsatz als Antiepileptikum der ersten Wahl verhindert bislang der hohe Preis. Die Tagestherapiekosten betragen DM 4,72 bei 1200 mg bzw. DM 9,44 bei einer – allerdings sehr hoch angesetzten – Dosis von 2400 mg. Bei Carbamazepin kostet eine 200 mg-Tablette zwischen DM

0,30 und DM 0,50, was bei einer Tagesdosis von 800 mg Kosten von DM 1,20 bis DM 2,00 bedeutet. Immerhin ist Oxcarbazepin billiger als andere neuere Antiepileptika wie z.B. Lamotrigin (Lamictal®) und Gabapentin (Neurontin®). Sinnvoll erscheint der Einsatz von Oxcarbazepin insbesondere dann, wenn es auf ein geringes Ausmaß an Interaktionen ankommt. Auch bei Patienten, die unter Carbamazepin eine gute antiepileptische Wirksamkeit, jedoch zentralnervöse Nebenwirkungen erlebt haben, kann ein Therapieversuch mit Oxcarbazepin sinnvoll sein.

schrieben. Serum-Natrium-Kontrollen erscheinen deshalb sinnvoll, insbesondere wenn der Patient zusätzlich Diuretika einnimmt. Da als Mechanismus der Hyponatriämie ein Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung diskutiert wird, besteht eine Behandlung, falls nötig, vorzugsweise in einer Restriktion der Flüssigkeitsaufnahme.

Schwangerschaft und Stillzeit

Möglicherweise kann Oxcarbazepin – wie andere Antiepileptika auch – zu Fehlbildungen (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten) führen. Insbesondere bei geplanter Schwangerschaft bzw. in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft ist also die Behandlungsindikation besonders sorgfältig zu prüfen. Die Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft wird empfohlen, ebenso eine Blutungsprophylaxe mit Vitamin K in den letzten Wochen einer Schwangerschaft und beim Neugeborenen. Wird während einer Behandlung mit Oxcarbazepin gestillt, muss die Sedation berücksichtigt werden.

Interaktionen

Ein wesentliches Manko „alter“ Antiepileptika ist die Häufigkeit von Interaktionen – sowohl untereinander als auch mit der Komedikation. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Induktion bzw. Hemmung von Enzymen des Cytochrom P450-Systems. Da Oxcarbazepin nicht im selben Ausmaß wie andere Antiepileptika das CYP450-System beeinflusst, sind Interaktionen zwar vorhanden, jedoch weniger stark ausgeprägt. Die Spiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel werden jedoch in relevantem Ausmaß gesenkt, sodass z. B. eine Antikonzipation mit hormonstärkeren Präparaten (oder anderen Methoden) anzuraten ist.

Praktisches Vorgehen

Bei einer Neueinstellung auf Oxcarbazepin sollte aus Gründen der Verträglichkeit mit 300 mg (4–5 mg/kg KG) begonnen und die Dosis in Schritten von max. 600 mg pro Woche bis auf 1200 mg und ggf. 2400 mg gesteigert werden. In

der Literatur werden allerdings auch langsamere Schritte, z. B. der Beginn mit einer Einmaldosis von 150–300 mg, zur Minderung initialer Nebenwirkungen empfohlen (1, 2).

Es wird eine „Äquivalenzdosis“ von 300 mg Oxcarbazepin für 200 mg Carbamazepin angegeben. Die Umstellung von Carbamazepin auf Oxcarbazepin kann direkt erfolgen. Da Oxcarbazepin weniger enzyminduzierend wirkt, kommt es zur De-Induktion. Diese kann mit einem Anstieg der Serumkonzentration der Basismedikamente einhergehen (2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Clearance < 30 ml/min) sollte die Anfangsdosis halbiert werden.

Die Herstellerfirma bewirbt das Präparat u. a. damit, dass keine Serumspiegelbestimmungen erforderlich seien. In der Literatur ist der Stellenwert der Serumspiegelbestimmung noch nicht gesichert, es wird jedoch die Ansicht vertreten, dass sie u. U. sinnvoll sein kann. In diesem Fall wird der Serumspiegel des Metaboliten MHD bestimmt.

Literatur

1. Krämer G: Oxcarbazepin: Ein neues Antiepileptikum zur Mono- und Kombinationstherapie. *Akt Neurolog* 2000; 27: 59–71.
2. Schmidt D, Elger CE: Oxcarbazepin – ein wirksames und gut verträgliches Medikament der ersten Wahl zur Behandlung fokaler Anfälle. *Nervenarzt* (im Druck).

*Dr. med. C. Brandt
Priv. Doz. Dr. med. P. Rieckmann
Klinikum der Universität Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Straße 11,
97080 Würzburg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt, und Herrn Prof. Dr. med. D. Schmidt, Berlin.

Oxycodon – ein altes Opioid neu auf dem deutschen Markt

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Oxycodon (Oxygesic®) zeichnet sich durch einen schnelleren Wirkungseintritt als retardiertes Morphin aus. Dies spielt allerdings nur für die initiale Dosis titration und nicht für die Dauertherapie eine Rolle. Retardiertes Oxycodon ist sicher eine wertvolle Alternative im Spektrum der stark wirksamen Opiode. Bei einer Dosisrelation von Oxycodon/Morphin von 1:1,5 (10 mg Oxycodon ~ 15 mg Morphin)

ist eine vergleichbare Analgesie bei möglicherweise geringerer Inzidenz an Nebenwirkungen erreichbar. Die schnelle und weite Verbreitung von Oxycodon auf dem deutschen Markt ist wahrscheinlich eher auf ein Vorurteil gegenüber Morphin zurückzuführen als auf handfeste signifikante Vorteile der neuen (alten) Substanz Oxycodon.

Wirkung

Seit 1917 ist Oxycodon in der klinischen Anwendung, zunächst zur Behandlung postoperativer Schmerzen und dann zur Therapie von Tumorschmerzen und nicht-tumorbedingten Schmerzen. Seit Mitte der neunziger Jahre gibt es eine

retardierte Zubereitung von Oxycodonhydrochlorid, die seit 1998 auch in Deutschland verfügbar ist. Das Retardierungsprinzip wird hierbei dadurch erreicht, dass der Wirkstoff in einer homogenen Tablettenmatrix aus einem Polymer und einem langkettigen aliphatischen Alkohol eingebettet ist. Hierdurch

wird eine anfänglich nicht-retardierte schnelle Freisetzung erreicht, gefolgt von einer verzögerten Freisetzungsphase, die durch einen Wirkungseintritt innerhalb von einer Stunde und eine weitere verzögerte Freisetzung über etwa 12 Stunden gekennzeichnet ist. Oxycodon ist ein reiner Opioidagonist, der als Hauptwirkung Analgesie hervorruft.

Klinische Studien

Oxycodon ist eine in verschiedenen klinischen Situationen gut untersuchte Substanz. Das breite Indikationsspektrum der vorliegenden Studien unterscheidet sich deutlich zum Umfang der Studien der Referenzsubstanz Morphin. Dies hängt allerdings nicht mit einem erweiterten Indikationsspektrum zusammen, sondern vor allem mit den zunehmenden Erfahrungen in der Behandlung mit Opioiden und damit auch mit zunehmendem Mut, neue und andere Indikationen zu prüfen.

Die bisherigen Untersuchungen bezogen sich auf postoperative Schmerzen, chronische Rückenschmerzen, postzosterische Neuralgie, degenerative Gelenkerkrankungen und Tumorschmerzen. Auffällig ist bei der Literaturanalyse, dass eine Reihe von Arbeiten auf Kongressen 1995 und 1996 vorgestellt wurden, bisher aber nicht vollständig publiziert wurden.

Bei jüngeren Kindern wurde Oxycodon nicht untersucht, sodass es hier nicht eingesetzt werden sollte.

Insgesamt handelt es sich bei Oxycodon um ein gut dokumentiertes Opioid mit einem breiten Indikationsspektrum. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass das Indikationsspektrum breiter sein könnte als für vergleichbare starke Opioide. Lediglich die Dokumentation zur Markteinführung in Deutschland erscheint fundierter als bei vergleichbaren älteren Präparaten.

Indikationen

Mittelschwere und schwere Schmerzen verschiedener Genese.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Die typischen Opioidnebenwirkungen sind u.a. Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus. Obwohl dies aus der Literatur nicht klar ableitbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass unter Oxycodon einige UAW seltener auftreten als unter Morphin (z.B. psychomimetische Nebenwirkungen oder Juckreiz). Die schwerwiegendste UAW einer Opioid-Therapie, die Obstipation, erscheint aber vergleichbar häufig.

Pharmakokinetik

Oxycodon wird im Gastrointestinaltrakt gut resorbiert und unterliegt einem geringeren First pass-Metabolismus als Morphin. Für die analgetische Wirkung ist vor allem die Muttersubstanz Oxycodon verantwortlich, obwohl auch die Metaboliten Oximorphon und Noroxy-

codon pharmakologisch aktiv sind. Eine Kumulation von Oxycodon nach oraler Applikation erfolgt nicht. Bei Nierenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosierung von Oxycodon herabgesetzt werden. Bei älteren Patienten und weiblichen Probanden zeigte sich eine Tendenz zu höheren Oxycodon-Plasmakonzentrationen.

Besonderheiten

Es handelt sich um ein fast 80 Jahre lang bekanntes Arzneimittel, das jetzt in retardierter Galenik auf dem deutschen Markt propagiert wird.

Darreichungsform und Dosierung

Oxygesic® Retard-Tabletten zu 10, 20 und 40 mg
Einstiegsdosis 2 x 10 mg, Steigerung bis 60 mg/d möglich.

Die Tagestherapiekosten liegen bei ca. DM 5 (2 x 10 mg Retard-Tablette) und damit im Bereich der äquianalgetischen Tagestherapiekosten von Morphin (3 x 10 mg Retard-Tablette).

Literatur

auf Anfrage.

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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sumatriptan und Vorhofflimmern

Im British Medical Journal vom 29. Juli 2000 berichten Morgan und Mitarbeiter über einen 34-jährigen Mann, der nach Anwendung eines Sumatriptan-Nasensprays wegen Kopfschmerzen bei einer Migräne-Anamnese Herzklopfen verspürte (1). Die Untersuchung ergab Vor-

hofflimmern mit einer Kammerfrequenz um 130 Schläge/Minute, das spontan nach 12 Stunden zum Sinusrhythmus konvertierte. Die Schilddrüsenfunktion, das transthorakale Echokardiogramm und der Belastungstest waren normal. Der Patient erinnerte sich, dass er be-

reits früher nach Sumatriptan schnelles Herzklopfen bemerkt hatte.

Das Committee on Safety of Medicines verfügt über 6 Berichte über Vorhofflimmern nach Sumatriptan und über eine Episode von Vorhofflimmern nach Nara-

triptan. In einer Leserzuschrift vermutet Hood, dass die vorübergehende Erhöhung des Druckes in den Vorhöfen, wie sie nach Sumatriptan beobachtet wurde, ein alternativer Mechanismus zur Lumenreduktion um 15% im Bereich der Herzkranzgefäße sein könnte (2).

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde bis Juli 2000 mehrfach über Patienten mit Tachykardie, Herzklopfen, supraventrikulärer Tachykardie und Vorhoffarrhythmie im Zusammenhang mit Sumatriptan berichtet, Symptomen, hinter denen sich Vorhofflimmern verbergen kann.

Es handelt sich bei Sumatriptan (Imigran®) um einen Wirkstoff zur Akutbehandlung von Migräneanfällen mit noch nicht vollkommen aufgeklärtem Wirkungsmechanismus (Serotonin-1B/1D- oder 5HAT-1B/1D-Agonisten). Nebenwirkungen wie Druck- oder Engegefühl in der Brust und auch pektanginöse Anfälle bis zum Auftreten eines Myokardinfarktes sind bekannt.

Die AkdÄ hat mehrfach darüber berichtet (3, 4, 5, 6, 7) und darauf hingewiesen, Sumatriptan nicht bei Patienten mit KHK, unkontrollierter Hypertonie und gemeinsam mit vasokonstriktorisches Substanzen zu verordnen. Außerdem sollte man bei Patienten mit Herzerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren bei der erstmaligen Verordnung von Sumatriptan vorsichtig sein.

Das Auftreten von Vorhofflimmern nach Sumatriptan hat insofern Bedeutung, als insbesondere bei Patienten mit kardialer Vorschädigung Thromboembolien ausgelöst werden können.

Literatur

1. Morgan DR et al.: Atrial fibrillation associated with sumatriptan. Brit Med J 2000; 321: 275.
2. Hood S: Haemodynamic changes may have caused AF. Electronic response to Morgan DR et al. Brit Med J 2000; 321: 275.

3. AkdÄ: Kontraindikation bei Sumatriptan beachten. Dt Ärztebl 1995; 92: A-1546.

4. AkdÄ: Sumatriptan-haltige Arzneimittel. Dt Ärztebl 1994; 91: A-1836.

5. AkdÄ: Nebenwirkungen auf das kardiale Gefäßsystem nach Anwendung von Sumatriptan. Dt Ärztebl 1993; 90: A-2133.

6. Diener HC: Der Wert von Sumatriptan – eine Metaanalyse. AVP 1999; Heft 4: 11.

7. Limmroth V, Diener HC: Was bringen die neuen Migränemedikamente? AVP 1999; Heft 2: 5.

*Prof. Dr. med. K. Wink
Facharzt für Innere Medizin
Victor-Kretz-Straße 11,
77723 Gengenbach*

FAZIT

Patienten, die zu Vorhofflimmern neigen, sollten nicht mit Sumatriptan behandelt werden.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) nach Gabe von Clopidogrel

Die AkdÄ machte bereits in ihrem Arzneimittel-Informationsdienst, Ausgabe 2/1999 (30. Juni 1999) darauf aufmerksam, dass es nach Ticlopidin zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), auch als hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) oder Moschowitz-Syndrom bezeichnet, kommen kann.

In einer Publikation im New England Journal of Medicine teilen Bennett et al. 11 Fälle von HUS/TTP mit; ein Patient starb.

Es handelt sich bei Ticlopidin (z.B. Tiklyd®) und Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) um Thrombozytenaggregationshemmer mit sehr ähnlicher chemischer Struktur (Thienopyridine) und ähnlichem Wirkungsmechanismus (Hem-

mung der ADP-induzierten Aktivierung der Fibrinogenbindung des GPIIb-IIIa-Rezeptors), zugelassen z.B. zur Sekundärprävention atherosklerotischer Erkrankungen.

Beim HUS/TTP handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die bei einer Thrombozytopenie zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, zu Fieber, neurologischen Ausfällen (Symptome ähnlich eines Schlaganfalls) und Nierenfunktionsstörungen (bis zur Progression einer Niereninsuffizienz) führt. Die Mortalität lag bei Ticlopidin in Abhängigkeit von der Durchführung einer Plasmapherese zwischen 25 und 50%. Erschwert ist die Diagnose einer TTP dadurch, dass der Thrombozytenabfall noch zwei Wochen vor Ausbruch

der Krankheit im Referenzbereich liegen kann.

Die berichteten 11 Fälle unter Clopidogrel traten bei 10 Patienten 3 bis 14 Tage nach Einnahmebeginn auf. Bei 5 Patienten war vor oder während der Clopidogrel-Einnahme zusätzlich ein Pravastatin-Präparat, bei 3 Patienten Atenolol und bei einem Patienten Ciclosporin eingenommen worden. Die Thrombozytopenie lag unter 20 000/µl bei 10 Patienten, die Hämatokritwerte unter 27 % bei 8 Patienten, der Serum-Kreatininwert über 2,5 mg/dl bei 4 Patienten, und bei 7 Patienten bestanden neurologische Störungen (Verwirrtheit bis Koma). Bei 2 Patienten war die Serum-Aminotransferase deutlich erhöht. Bei allen Patienten wurde eine Plasmapherese durchge-

führt, trotzdem starb ein Patient. Bei 2 Patienten kam es noch nach den Plasmapheresen zu mehreren Rezidiven.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittel-Informationen. Ausgabe 2/1999; 1.
2. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773–1777.
3. Nawarskas JJ. In: *Cardiology Clinics: Annual of Drug Therapy* (Ed. MH Crawford) WB Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Vol. 3, 1999; 39.

*Prof. Dr. med. K. Wink
Facharzt für Innere Medizin
Victor-Kretz-Str. 11
77723 Gengenbach*

Bluthochdruck und antihypertensive Medikation als Risikofaktoren für Diabetes mellitus?

Diuretika und Beta-Rezeptorenblocker sind die Mittel der ersten Wahl bei Hypertonie. Es gibt aber Studien, die auf eine Auslösung eines Diabetes mellitus Typ 2 und verminderte Glucosetoleranz unter der Behandlung mit diesen Substanzen hinweisen. Als Pathomechanismus werden bei den Betablockern eine Gewichtszunahme und eine verminderte Beta-Rezeptor-vermittelte Insulinfreisetzung aus dem Pankreas sowie eine verringerte Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur durch verringerte Durchblutung diskutiert. Auch Diuretika scheinen in hohen Dosierungen die Insulinresistenz und Glucosetoleranz zu verschlechtern. Die Aussagekraft dieser Studien ist aber aufgrund methodologischer Nachteile, wie z. B. zu kleinen Patientenzahlen, zu kurzen Beobachtungszeiträumen, inadäquaten Kontrollgruppen und selektierten Patientengruppen, meist eingeschränkt.

Gress et al. stellen die Ergebnisse der **ARIC-Studie** (Atherosclerosis Risk in Communities Study) im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Hypertoniepatienten mit und ohne antihypertensive Medikation vor. Es handelt sich um eine prospektive Untersuchung von 12.550 Erwachsenen.

Nach umfangreicher Adjustierung potentieller Einflussgrößen (z. B. Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen/-medikation) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Diabeteshäufigkeit bei Hypertonikern unter ACE-Hemmern, Calciumantagonisten und Diuretika verglichen mit Hypertonikern ohne jegliche antihypertensive Medikation. Im Gegensatz hierzu hatten Hypertoniker, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, ein 28% höheres Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, als unbehandelte Patienten. Ge-

FAZIT

Im Unterschied zur HUS/TTP bei Ticlopidin scheint unter Clopidogrel die Erkrankung früher aufzutreten, ist häufiger mit Rezidiven zu rechnen, und es sind häufiger Plasmapheresen zur Behandlung notwendig. Bei Clopidogrel, das wegen seiner selteneren Nebenwirkungen (Haut, hämatologisch, gastrointestinal) häufig vorgezogen wurde, ist jetzt doch auch mit dieser schwerwiegendsten Nebenwirkung eines HUS/TTP zu rechnen.

Unter Acetylsalicylsäure (wesentlich kostengünstiger!) ist diese lebensbedrohliche Nebenwirkung bisher nicht beobachtet worden.

wichtszunahme oder Hyperinsulinämie, die sonst als mögliche Pathomechanismen im Zusammenhang mit Beta-Rezeptorenblockern diskutiert werden, wurden in dieser Studie unter Betablocker-Therapie nicht beobachtet.

Literatur

- Gress TW, Nieto FJ, Shahar W, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 Diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342 (13): 905–912.

*Ulrike Voßieck-Ostertun, Ärztin, MPH
Prof. Dr. Dr. med. W. Kirch
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät
Institut für Klinische Pharmakologie
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden*

FAZIT

Es besteht eine deutliche Assoziation zwischen Hypertonie und Entwicklung eines Diabetes mellitus. Bedenken bezüglich eines möglicherweise erhöhten Diabetesrisikos durch Thiaziddiuretika sind nicht angebracht. Der Gebrauch von Betablockern hingegen scheint das Diabetesrisiko zu erhöhen. Dieses Risiko muss aber gegen ihre nachgewiesenen positiven kardio- und zerebrovaskulären Effekte bezüglich Morbidität und Mortalität abgewogen werden. Auch im Hinblick auf einige methodologische Schwächen der Arbeit wird es zunächst bei der Aussage bleiben, dass Betablocker gerade bei Hypertonikern mit KHK – und auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen die Prävalenz von KHK besonders hoch ist – weiterhin eine wichtige Rolle in der Hypertonitherapie spielen.

Schlafattacken bei der Behandlung von Parkinson-Patienten

Unabhängig von häufigen Klagen über starke Müdigkeit am Tage kann es bei Parkinson-Kranken zu abrupt einsetzenden, nicht zu unterdrückenden Einschlafattacken kommen, die einigen Antiparkinson-Mitteln anzulasten sind. Auf diese gravierenden Ereignisse weisen französische Autoren in ihrer kurzen Arbeit hin (1). Es werden 8 Fälle aus der Literatur zitiert. Diese einschneidenden Nebenwirkungen sind für Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Requip®) schon seit längerem bekannt. Sie werden in der Roten Liste eindeutig als plötzliches Einschlafen mit dem Warnhinweis aufgeführt, dass dadurch mit Eigen- und auch mit Fremdgefährdung gerechnet werden muss.

Die 3 Fälle aus Frankreich nehmen nun aber aus zwei Gründen eine besonders bemerkenswerte Stellung ein:

- Nicht nur unter Pramipexol und Ropinirol, sondern wahrscheinlich unter jedem dopaminergen Mittel, einschließlich der Dopamin-Agonisten, kann es in Kombination mit Levodopa (z.B. Madopar®) zu derartigen Einschlafattacken kommen.
- Die so behandelten Patienten können durchaus abnorme Somnolenzen am Tage verneinen, da sie diese u.U. überhaupt nicht bemerken. In 2 der 3 beschriebenen Fälle hatten derartige Zustände Angehörige sehr wohl beobachtet, nur die Kranken selbst hatten sie nicht wahrgenommen. Somit sind retrospektive Befragungen der Betroffenen selbst als Warnhinweise wertlos.

Da 2 der 3 Kranken als Führer eines PKWs unvorhersehbar abrupte Ein-

schlafattacken erlitten, waren sie in Verkehrsunfälle verwickelt. Diese Tatsache sollte zu bedenken geben, dass Parkinson-Patienten, die mit Levodopa kombiniert mit dopaminergen Substanzen behandelt werden, zum Führen eines Kraftfahrzeuges ungeeignet sind, auch wenn sie von der neurologischen und der neuropsychologischen Symptomatik her noch dazu fähig sein sollten.

Literatur

1. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O: Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000; 355: 1333–1334.

2. Frucht S, Rogers JD, Greene PE et al.: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999, 52, 1908–1910.

*Prof. Dr. med. W. Firmhaber,
Darmstadt*

Zitate

Bisoprolol vor Risiko-Operationen

Der beta₁-selektive Betarezeptorenblocker Bisoprolol (z.B. Concor®, Bismarck®) reduziert die perioperative Inzidenz kardialer Todesfälle und nicht-tödlicher Herzinfarkte bei Hochrisikopatienten, die sich großen gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen.

Zu diesem Schluss kommen die Autoren einer in den Jahren 1996 bis 1999 multizentrisch durchgeführten Studie. Aus einem Gesamtkollektiv von 1351 Patienten wurden insgesamt 112 Patienten herausgesucht, die auf der Basis anamnestischer Angaben (kardiovaskuläre Risikofaktoren, Angina pectoris, Infarkt-anamnese) und eines positiven stress-echokardiographischen Ischämienachweises ein hohes Risiko für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen aufwiesen. Insgesamt 59 Patienten wurden randomisiert einer Bisoprolol-Medikati-

on zugeführt und mit den unbehandelten Patienten über einen Zeitraum von 30 Tagen postoperativ nachbeobachtet. Die primären Endpunkte (kardiale Todesfälle, nicht-tödliche Infarkte) traten bei insgesamt 18 Patienten im unbehandelten Kollektiv (9 Todesfälle, 9 Myokardinfarkte) auf, im Gegensatz zu nur 2 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe (2 Todesfälle, keine Infarkte). Dieses Ergebnis hatte einen vorzeitigen Abbruch der Studie zur Folge.

Literatur

Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–1794.

*Dr. med. Michael Preik,
Prof. Dr. med. Bodo-Eckehard Strauer
Heinrich-Heine-Universität
Klinik für Kardiologie, Angiologie,
Pneumologie
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf*

FAZIT

Die präsentierten Daten unterstreichen und ergänzen eindrucksvoll die Bedeutung und Effizienz einer Betablocker-Therapie in einem ausgewählten Patientenkollektiv, das einem hohen Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ausgesetzt ist. Darüber hinaus sollten jedoch diese Patienten präoperativ einer weiterführenden, invasiven, kardiologischen Diagnostik zugeführt werden, auf deren Basis interventionell- oder (simultan) operativ-revaskularisierend eine Therapie der kardialen Grunderkrankung erfolgen kann.

Kosten-Nutzen-Analyse von Interferon beta-1b bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

Interferon beta-1b (Betaferon®) ist zur Behandlung der sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Damit stellt sich die Frage, ob die sehr hohen Kosten in einem vernünftigen Bezug zum Nutzen stehen.

Forbes et al. untersuchten diese Frage an 132 gehfähigen MS-Patienten mit sekundär chronisch-progredientem Krankheitsverlauf in einer Region Schottlands von 1993 bis 1995 und verglichen ihre Befunde mit den Daten der Placebo-Gruppe aus der europäischen Betaferon-Studie. Als Hauptzielparameter wurden die Kosten für sog. „Qualitäts-angepasste Lebensjahre“ (QALY) berechnet. Anhand der vorliegenden Studiendaten kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Anzahl der Patienten, die über 30 Monate mit Betaferon behandelt werden muss, damit bei **einem** Patienten die Rollstuhlpflichtigkeit um 9 Monate hinausgezögert werden kann, bei 18 liegt. Darüber hinaus kann für die Gesamtzahl der 18 Patienten über diesen Zeitraum mit einer Schubreduktion von 6 gerechnet werden. Hieraus ergeben sich insgesamt 0,397 QALYs.

Durch Addition der Betaferon®-Kosten für die Behandlung von 18 Patienten über 30 Monate und Subtraktion der vermiedenen Kosten zur Behandlung von 6 Schüben und dem aufgeschobenen Verlust der Gehfähigkeit wurden Aufwendungen pro Qualitäts-angepasstem Lebensjahr von im Mittel 1 Mio. Pfund errechnet. Dies halten die Autoren nicht für gerechtfertigt.

Nach Meinung des Referenten ist eine solche Betrachtung ethisch fragwürdig, da es bisher für diese schwerere Verlaufsform der Multiplen Sklerose keine Evidenz-basierten anderen Therapie-konzepte gibt.

Weiter ist an der Arbeit zu kritisieren, dass bei der Berechnung lediglich die **direkten** und nicht die mit zunehmender Progredienz deutlich höher anzusetzenden indirekten Krankheitskosten berücksichtigt wurden. Dennoch: die hohen Kosten der Therapie, die auch nicht jedem Patienten hilft, können nicht bestritten werden. Ziel muss es daher sein, individuelle Response-Parameter zu erarbeiten. Die Frage, ob und wie gesellschaftlicher Konsens in solch

schwierigen Grenzfragen zu erzielen sein könnte, war bereits Thema eines Editorials in AVP 2/2000.

Literatur

Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ: Population based cost utility study interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brit Med J* 1999; 319: 1529–1533.

*Priv. Doz. Dr. med. Peter Rieckmann
Klinikum der Universität Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Straße 11,
97080 Würzburg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt.

Raloxifen zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose

Raloxifen (Evista®) gilt als erster Vertreter einer neuen Stoffklasse, der sog. SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), die estrogen-agonistisch insbesondere am Knochen, aber estrogen-antagonistisch im Gewebe von Brust und Uterus wirken sollen. Raloxifen ist derzeit ausschließlich zur Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko zugelassen, v.a. aufgrund der sog. MORE-Studie, deren Dreijahresergebnisse (1) sich wie folgt zusammenfassen lassen:

- prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie mit Vergleich von Ralo-

xifen 60 mg (n=2557) und 120 mg (n=2572) vs. Placebo (n=2576; n=Anzahl rekrutierter Patienten); vorzeitige Studienabbrüche: 23%; zusätzlich 500 mg Calcium und 400–600 IU Cholecalciferol in allen 3 Gruppen

- eingeschlossen Frauen (mittleres Alter: 67 Jahre) mit Osteoporose, entweder nach densitometrischer Definition (DEXA, T-Score < 2,5) oder „manifest“, d.h. mit präexistenten vertebra-
len Frakturen
- **Ergebnisse** im Vergleich zur Placebo-
gruppe
 - signifikante Reduktion vertebra-
ler Frakturen

- kein Effekt auf extravertebrale Frakturen
- signifikanter Anstieg der Kno-
chendichte im Bereich Femur
und LWS um 2–3%
- signifikant weniger Mammakarzi-
nome (Raloxifen 60/120 mg: 22;
Placebo: 32)
- keine Risikoveränderung hin-
sichtlich Endometriumkarzinome
- signifikant häufiger venöse
Thromboembolien (Raloxifen
60/120 mg: 49; Placebo: 8)
- signifikant häufiger Hitzewallun-
gen, Wadenkrämpfe, periphere
Ödeme

Literatur

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Result from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282: 637 – 645.

2. McClung M: Therapy for fracture prevention – editorial. JAMA 1999; 287: 687–689.

*Dipl. Chem. Priv. Doz. Dr. med.
Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
Universitäts-Frauenklinik
Schleichstraße 4, 72076 Tübingen*

FAZIT

Die Reduktion vertebraler Frakturen durch Raloxifen dürfte dem etwa preisgleichen Alendronat entsprechen (2), sodass Raloxifen alternativ z. B. bei magenempfindlichen Frauen in Frage kommt. Es gibt jedoch keine Vergleichsstudien. Eine ca. 3fache Zunahme des Thromboserisikos wurde auch unter equinen Estrogenen beobachtet, die jedoch Hitzewallungen und andere klimakterische Beschwerden beseitigen und auch bei urogenitalen Beschwerden wirken. Auch ist mit Estrogenen eine Prävention extravertebraler Frakturen wie Hüftfrakturen

möglich (2), allerdings fehlen generell vergleichbare umfangreiche Studien zur Sekundärprävention.

Der im Vergleich zur Hormonsubstitution ca. drei- bis vierfach höhere Preis ist kaum zu rechtfertigen; Endometrium- und Mammakarzinom sind auch für Raloxifen Kontraindikationen. Bei nur dreijähriger Beobachtung kann derzeit nur gefolgert werden, dass möglicherweise ein langsames Wachstum bestehender Mammakarzinome erfolgt.

... was uns sonst noch auffiel

Wer bedarf einer Pneumokokken-Impfung?

Bereits seit Mitte der achtziger Jahre verfügen wir über einen in Deutschland zugelassenen Pneumokokken-Impfstoff (Pneumovax®23, Pneumopur®). Dieser Impfstoff enthält die Kapselpolysaccharide der bei Infektionen häufig vorkommenden Pneumokokken-Serotypen. Im internationalen Vergleich wird dieser Impfstoff in Deutschland jedoch noch selten eingesetzt (vgl. auch AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie von akuten Atemwegsinfektionen. AVP, Sonderheft, 1999).

Pneumokokken sind von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Es lassen sich 90 verschiedene Kapselpolysaccharid-Typen unterscheiden. Diese induzieren eine weitgehend typenspezifische Immunität. Nur etwa 20 der 90 Serotypen sind für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen verantwortlich. Anhand epidemiologischer Daten zur Serotypenverteilung bei invasiven Infektionen in Deutschland dürfte die potentielle Schutzrate der 23-valenten Pneumokokken-Vakzine bei 80 bis 90 % liegen.

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehören Pneumokokken-Infektionen zu den schwersten Erkrankungen beim Menschen und führen

weltweit pro Jahr zu etwa 2 Millionen Todesfällen. Streptococcus pneumoniae ist der häufigste Erreger der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie sowie der bakteriellen Meningitis. In Deutschland sterben schätzungsweise 12.000 Menschen pro Jahr an diesen Krankheiten. Treten Pneumokokken-Infektionen bei Patienten im Alter von 20 bis 50 Jahren auf, sollte immer an eine schwerwiegende Begleiterkrankung gedacht werden. Besonders oft sind ältere Menschen betroffen. In den USA wird die Inzidenz der Pneumokokken-Bakteriämie mit etwa 70 Fällen pro Jahr auf 100.000 Personen im Alter von ≥ 70 Jahren angegeben. Ähnliche Daten sind auch für Deutschland anzunehmen.

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sollten alle Personen über 60 Jahre geimpft werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die Impfung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhtem Infektionsrisiko infolge eines Grundleidens, welcher Art auch immer. Eine Auffrischimpfung sollte frühestens 6 Jahre nach der ersten Impfung, bei Kindern unter 10 Jahren frühestens 3 Jahre nach erster Impfung durchgeführt werden. Der Impfstoff ist in den ersten beiden Lebensjahren unwirksam. Es ist jedoch noch in diesem

Jahr mit der Zulassung von Konjugat-Impfstoffen zu rechnen, denen dieser Mangel nicht mehr anhaftet. Zu betonen ist, dass die Pneumokokken-Impfung einer kritischen Kosten-Nutzen-Analyse standhält und auch aus diesen Gründen empfohlen werden muss.

Literatur

auf Anfrage

*Priv.-Doz. Dr. med. Ralf René Reinert
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Nationales Referenzzentrum für
Streptokokken
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

FAZIT

Nach Schätzungen der WHO werden weltweit pro Jahr etwa 2 Millionen Todesfälle durch Pneumokokken-Erkrankungen hervorgerufen. Für ältere Menschen stellt die Pneumokokken-Pneumonie hinsichtlich Inzidenz, Morbidität und Letalität die wahrscheinlich bedeutendste Form der bakteriellen Infektion überhaupt dar. Bereits seit 1983 ist in Deutschland ein 23-valenter Pneumokokken-Impfstoff zugelassen, der jedoch in der Vergangenheit in Deutschland nur in sehr geringem Umfang eingesetzt wurde. Die STIKO hat kürzlich die Impfung aller Personen im Lebensalter über 60 Jahren empfohlen. Auch aus gesundheitsökonomischen Gründen ist die Pneumokokkenimpfung anzuraten.

Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen?

Vitamin E-Präparate werden auf dem Arzneimittelmarkt mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen (300–1200 mg pro Tag) für eine breitgestreute Palette von rheumatischen Erkrankungen (u.a. Lumbago, Arthrosen, Bandscheibenschäden, Myalgien, Weichteilrheumatismus) angeboten.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung beziffert für den gesunden Erwachsenen die wünschenswerte tägliche Zufuhrmenge an Vitamin E mit 12 mg α -Tocopherol. In der Schwangerschaft und in der Stillzeit besteht ein Mehrbedarf von 2 bis 5 mg pro Tag. Eine gemischte alltägliche Kost enthält ein Mehrfaches dessen. Ein Mangelzustand kann also (neben extrem einseitiger Ernährung) nur auf Erkrankungen beruhen, die erhebliche Störungen der Aufnahme im Darm, der Verstoffwechslung oder einen erhöhten Verbrauch des Vitamins verursachen (z.B. Kurzdarmsyndrom, Sprue). Die Gabe von Vitamin E ist also nur indiziert zur Behandlung eines Vitamin E-Mangels sowie zur Verhütung von Vitamin E-Mangelzuständen.

Vitamin E (α -Tocopherol) wird ein Einfluss auf die Aktivität verschiedener Enzyme zugeschrieben. In Laboruntersuchungen konnten Effekte von Vitamin E auf entzündungsvermittelnde Botenstoffe im Blut gefunden werden. Diese Ergebnisse aus Tierversuchen oder Untersuchungen im Reagenzglas sind auf den Menschen jedoch nicht übertragbar, sodass sich eine Aussage zur klinischen Wirksamkeit hieraus keinesfalls ableiten lässt.

Die Wirksamkeit von hochdosiertem Vitamin E (1200 mg täglich) bei rheumatischen Erkrankungen soll nach den Vorstellungen ihrer Befürworter als sogenannter „Radikalfänger“ Sauerstoffradikale unschädlich machen, die bei rheumatischen Entzündungen über das normale Maß hinaus entstehen, eine Gewebsschädigung verursachen und die Entzündung dadurch verstärken können. Die therapeutische Wirksamkeit

von Vitamin E ist aber weder bei degenerativen noch bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen nachgewiesen. Die durchgeführten Untersuchungen weisen erhebliche Mängel auf und genügen heutigen Anforderungen in keiner Weise. Dies trifft auch auf gezielte Untersuchungen bei rheumatischen Erkrankungen zu, die sich mit der Behandlung der aktivierten Arthrose, der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis) und der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) befassen. Dementsprechend **empfehlen die Kommissionen** Öffentlichkeitsarbeit und Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und auch die Aufbereitungskommission Rheumatologie des Bundesgesundheitsamtes **diese Behandlung nicht**.

Ist Vitamin E unbedenklich? – Hierzu liegen nur wenige Publikationen vor, die bezüglich der Dosierung von 1200 mg/Tag aussagefähig sind. Eine erhöhte Blutungsneigung bei Hochdosierung von Vitamin E ist nicht auszuschließen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden, Allergien,

Urticaria, Kopfschmerzen und die Reduktion des Schilddrüsenhormonspiegels sind dokumentiert.

Literatur

Reiter S: Anwendung von Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen? Bundesgesundheitsbl 1998, 10: 438–441.

*Dr. med. Susanne Reiter
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Friedrich-Ebert-Allee 38–40,
53113 Bonn*

FAZIT

Zu einer positiven Wirkung von Vitamin E liegen keine verwertbaren kontrollierten Studien vor. Eine Behandlung von rheumatischen Erkrankungen ist nicht zu rechtfertigen. Vitamin E ist in den empfohlenen hohen Dosen und bei Langzeitanwendung nicht völlig unbedenklich.

Vitamin E verhindert keine kardiovaskulären Ereignisse

Amerikanische Autoren untersuchten in einer groß angelegten Studie die Wirkung von Vitamin E an fast 10.000 Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Die Patienten erhielten randomisiert Vitamin E und Placebo. Die primären Endpunkte waren Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses. Es konnten bezüglich dieser Endpunkte keine Unterschiede gefunden werden.

Die Autoren folgern: Bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hat die Behandlung mit Vita-

min E für durchschnittlich 4,5 Jahre keine erkennbare Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte.

Literatur

Yusuf S et al.: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 154–160.

Hö

Buchbesprechung: „Handbuch Medikamente“ der Stiftung Warentest

Die Stiftung Warentest ist unter deutschen „Verbrauchern“ eine Institution. Als unabhängige Einrichtung testet sie in eigenen Labors selbst, was an Werbeversprechen Dichtung, was Wahrheit ist. Und dies begründet letztlich ihr Renommee.

Nichts liegt uns näher als die Gesundheit, wenn damit nur nicht das eigene gesundheitsbewusste Verhalten gemeint ist. Daher ist es nicht verwunderlich, dass auch die Stiftung Warentest sich dem Thema widmet und die Publikation des „Handbuch Medikamente“ auf eine außerordentliche Resonanz trifft. Erstaunlich ist dennoch, dass sich eine medizinisch nicht ausgewiesene Institution nunmehr auch, über die Testung der Laufruhe von Spindelhäckslern hinaus, an die Bewertung von Arzneimitteln wagt – sind dies doch ganz besondere Produkte und nicht in den eigenen Labors zu überprüfen. So bestehen hier mangels eigener erhobener Daten die

Notwendigkeit und auch die Gefahren, sich der Interpretation Dritter anschließen zu müssen.

Das Buch ist übersichtlich gestaltet. Es verfügt über eine klare Gliederung nach Organsystemen und deren Erkrankungen. Der umfangreiche Index nach Handels- und Freinamen der Arzneimittel sowie zu Erkrankungen gewährleistet eine gute Auffindbarkeit im Text. Die Beschränkung auf die verordnungshäufigsten Arzneimittel gemäß Arzneiverordnungs-Report ist nachvollziehbar, wenn damit auch einige neuere Arzneimittel sowie verschiedene Mittel der sog. besonderen Therapierichtungen unberücksichtigt bleiben. Die Beschreibung pathophysiologischer und pharmakologischer Zusammenhänge ist umfassend und didaktisch geeignet. Dennoch muss vermutet werden, dass deren Verständnis im medizinischen Gesamtkontext den Weg zum mündigen Patienten durchaus beschwerlich gestaltet.

Die kritische Bewertung der unterschiedlichen Arzneimittel orientiert sich an den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie, wie sie auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertritt und in ihren Publikationen der Öffentlichkeit seit Jahren zugänglich gemacht hat. Insofern erstaunt den Kenner der Materie ein wenig das große Aufsehen, das dieses Buch mit seinen Aussagen zur unzureichenden therapeutischen Wirksamkeit vieler Präparate erregt hat. Wenige formale Fehler wie die heterogene Kennzeichnung von Salzen oder Estern von Antibiotika (z. B. Erythromycin) sind für die Gesamtbeurteilung des Buches ohne Bedeutung. Das Buch ist eine wertvolle Informationsquelle für Patienten und sollte auch in der Bibliothek des Arztes stehen, zumindest um zu wissen, was sein Patient weiß.

Prof. Dr. med. Rainer Lasek, Köln

In eigener Sache

Am 17. 5. 2000 verlieh der Präsident der Berliner Ärztekammer, Dr. med. G. Jonitz, den Herausgebern des **Arzneimittelbriefes** die Ernst-von-Bergmann-Plakette. Die Ehrung erfolgte für die unabhängige Information durch dieses Blatt.

Der Arzneimittelbrief wurde 1966 von Herxheimer, Schwab und Spier gegründet und hat seinen Stil einer kritischen, streng wissenschaftlichen, niemals reißerischen Information stets bewahrt, sodass die Ehrung auch aus unserer Sicht

hochverdient ist. Besonders freuen wir uns, dass hierbei auch unser ordentliches Mitglied, Prof. Dr. med. W. D. Ludwig, Berlin, mitgeehrt wurde.

Es gab Zeiten, in denen die Ärzteschaft wenig auf kritische Stimmen hörte und sich lieber von den verständlicherweise stets optimistischen Darstellungen der Pharmaindustrie beeinflussen ließ. Diese Tendenz scheint überwunden, was wir auch aus der weiter zunehmenden Akzeptanz unseres Blattes *AVP* und dem

von der AkdÄ herausgegebenen Buch *Arzneiverordnungen* schließen.

In diesem Sinne wünschen wir dem Arzneimittelbrief weiterhin eine große Schar aufmerksamer Leser – wir selbst zählen dazu.

Hö

Erratum

In der Ausgabe *AVP* 2/2000 wurde unter dem Titel „Blutzucker verletzungsfrei messen: Das Blutzucker-Anzeigesystem GlucoWatch“ versehentlich ein Beitrag zum Thema abgedruckt, der nicht vom

Autor Prof. Dr.-Ing. P. Koeppel stammte. Der authentische Artikel von Prof. Koeppel ist in der Internet-Präsenz der AkdÄ unter www.akdae.de abrufbar und kann auch in der Geschäftsstelle der AkdÄ kostenlos angefordert werden.

Wir bitten Herrn Prof. Koeppel und unsere Leser, das Versehen zu entschuldigen.

Red