

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. Monika Schütte; Rita Bartscherer;
Eva Besche, PTA

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 -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: 0211/905 3586, Telefax: 0211/905 3636
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

Wir brauchen die Positivliste Seite 2

Therapie aktuell

Medikamentöse Therapie der vasovagalen Synkope? Seite 2
Behandlung der renalen Anämie durch NESP (Aranesp®) vereinfacht? Seite 3
Lipidsenkende Therapie bei akutem Koronarsyndrom Seite 4
Brustkrebs- und Herz-Kreislaufisiko bei Frauen nach den Wechseljahren unter Hormonersatztherapie Seite 5
Angiotensin II-Rezeptorantagonisten zur Prävention der Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2 Seite 6
Inhalation von Tobramycin bei zystischer Fibrose Seite 7
Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen indiziert? Seite 8

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Phase-II-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms mit Ukrain Seite 9
Telithromycin (Ketek®) Seite 10
Desloratadin – ein neues (altes) Antihistaminikum Seite 11

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Osteoporose durch Antiepileptika? Seite 11
74. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ Seite 12
Anaphylaktische Reaktion auf Celecoxib Seite 12
Letale Fasciitis necroticans nach gleichzeitiger i.m.-Injektion von Diclofenac und Dexamethason Seite 13
Risiko gastrointestinaler Blutungen bei selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern Seite 13
Guillain-Barré-Syndrom nach Hepatitis B-Impfung Seite 14
Interaktion von Methadon und Ciprofloxacin Seite 14
Vorsicht vor Arzneimittelwechselwirkungen nach Johanniskraut Seite 15

Aus der Praxis – Für die Praxis

Atypische Neuroleptika – Die Qual der Wahl Seite 16

Die preisgünstige Verordnung

Norfloxacin Seite 16

Zitate

Topische Kortikosteroide bei akuter Sinusitis Seite 17
Zink-Nasenspray hilft nicht bei Virusinfektionen der oberen Luftwege („Erkältung“) Seite 17
Hormonersatztherapie: Fragwürdige Auswertung der HERS-Studie nach „Quality of Life“-Parametern Seite 18
Fludrocortison ungeeignet zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms Seite 19

... was uns sonst noch auffiel

Was hat Scheibenbrot mit Antidepressiva zu tun? Seite 19
Hic Rhodos, hic salta Seite 20

Wir brauchen die Positivliste

Die AkdÄ geht von folgenden Prämissen aus:

- Die Geldmittel im Gesundheitswesen sind begrenzt, dennoch soll jeder Patient eine adäquate Therapie erhalten.
- Die heutigen Informationsmöglichkeiten (Fachliteratur, Internet u. a.) erlauben es, ein klares Bild darüber zu gewinnen, ob die Wirksamkeit eines Medikamentes wissenschaftlich belegt ist.
- Der vorgelegte Entwurf einer Positivliste wird von den Fachmitgliedern der AkdÄ grundsätzlich befürwortet, kritische Anmerkungen unsererseits beziehen sich auf marginale Punkte.
- Die positive Bewertung der zahlreichen Medikamente der so genannten besonderen Therapierichtungen stellt einen Bruch mit den sonst die Arbeit des Positivlisten-Institutes bestimmenden Kriterien dar (s. u.).

Ausgehend von den genannten Prämissen stellen wir fest:

- Gegen die Einführung der Positivliste kann sich nur stellen, wer eine Behandlung mit unwirksamen Mitteln oder mit Mitteln, deren Wirksamkeit bisher nicht ausreichend bewiesen werden konnte, wünscht.
- Diesem Wunsch können, so muss logisch gefolgert werden, keine ärztlichen Überlegungen, sondern allein

finanzielle Interessen der Anbieter zugrunde liegen.

- Die Verbreitung kompetenter „Therapieempfehlungen“, wie sie auch von uns herausgegeben werden, können nicht alle Gebiete der Medizin abdecken, machen also eine Positivliste nicht überflüssig.
- Das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient wird dadurch gestärkt, dass der Arzt in jedem Zweifelsfall auf die Positivliste und die dahinter stehende medizinische/ärztliche Kompetenz verweisen kann.

Medikamente der besonderen Therapierichtungen:

Wer diese Medikamente und die dahinter stehenden Ideen (Homöopathie, anthroposophische Medizin u. a.) befürwortet,

- verlangt die Verordnung und Erstattungsfähigkeit von Medikamenten, deren „Wirksamkeit“ rein kasuistisch oder ideologisch, nicht aber mit Ergebnissen naturwissenschaftlicher Methoden begründet wird
- akzeptiert vorwissenschaftliche, naturphilosophische Ideen aus dem 18. und 19. Jahrhundert, die keiner kritischen Prüfung naturwissenschaftlich denkender Ärzte standhalten
- verlangt, dass für diese des Wirksamkeitsnachweises entbehrende Therapie die Solidargemeinschaft einzustehen hat.

Aus den vorgenannten Gründen befürwortet die AkdÄ nach wie vor die Einführung einer Positivliste – nach Revision des vorgelegten Entwurfes. In diesem Sinne hat sich auch der Vorsitzende der AkdÄ bei der Anhörung vor dem Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages geäußert. Der Vorstand der AkdÄ ist überzeugt, dass der Einführung der Positivliste in erster Linie monetäre Gründe entgegenstehen. Eine im oben genannten Sinne revidierte Positivliste dient dem Wohl des Patienten durch eine wissenschaftlich abgesicherte Therapie und durch eine Schonung der Ressourcen der Solidargemeinschaft. Eine Aufnahme der „Medikamente der besonderen Therapierichtungen“ mag gesetzlich unumgänglich sein, sie wird dennoch von der AkdÄ abgelehnt. Wir verweisen dabei auf einen Entschließungsantrag auf dem 100. Deutschen Ärztetag 1997 in Köln, in dem zu den „Besonderen Therapierichtungen“ ausgeführt wird: „...Diese Verfahren halten einer Prüfung auf Sinnhaftigkeit und Wirksamkeit nicht stand und sprengen somit die Grenzen des ohnehin bis an den Rand der Leistungsfähigkeit strapazierten Sozialversicherungssystems...“

AkdÄ

Therapie aktuell

Medikamentöse Therapie der vasovagalen Synkope?

Synkopen, definiert als plötzlicher kurzer Bewusstseinsverlust verbunden mit Verlust des Haltetonus und rascher Erholung, sind ein häufiges klinisches Problem. Dabei stellen neurokardiogene Synkopen (NCS) mit ca. 35% die größte Gruppe dar. Vasovagale Synkopen mit

Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck im Stehen sind die häufigste Form der NCS (1). Zur Pathophysiologie der NCS bestehen mehrere Theorien, ein schlüssiges und alle experimentellen Daten erklärendes Modell liegt jedoch nicht vor (2).

Ist eine (medikamentöse) Therapie notwendig?

Nach Ausschluss potenziell lebensbedrohlicher Formen der Synkope (z.B. ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, zerebrale Krampfanfälle) stellt sich die

Frage, welche Patienten eine Behandlung benötigen. In den weitaus meisten Fällen treten die Synkopen selten auf, und nur wenige Patienten sind von häufigen Ereignissen betroffen. Vasovagale Synkopen treten meist bei jungen Patienten auf, sodass sich auch die Frage nach der Dauer einer medikamentösen Therapie stellt.

Nichtmedikamentöse Therapie

Am Anfang der Therapie steht die Aufklärung des Patienten über die Gutartigkeit der Erkrankung. Der Patient soll Prodromi erkennen können und über Maßnahmen aufgeklärt werden, die dann zu ergreifen sind. Das Vermeiden auslösender Situationen (langes Stehen, Wärme, Alkohol) und die Erhöhung der Trinkmenge (2–3 l/d) reichen meist aus, um eine Besserung der Beschwerden zu erreichen. Wenn nicht kontraindiziert, kann eine Steigerung der Salzzufuhr (120 mmol NaCl/d, entspricht ca. 7 g) die orthostatische Toleranz bei Patienten mit zuvor geringer Salzaufnahme verbessern (3). Kompressionsstrümpfe und Leibbinden verringern das venöse Pooling. Ein Stehtraining, bei dem die orthostatische Toleranz trainiert wird, führt in den meisten Fällen zur Besserung der Beschwerden (4).

Pharmakotherapie

Eine Vielzahl medikamentöser Therapieansätze ist beschrieben worden, dennoch fehlen gute randomisierte und placebokontrollierte, methodisch befriedigende Studien.

Betablocker: Diese Wirkstoffgruppe ist bislang am besten untersucht. Der Wirkmechanismus wird in der negativen Inotropie vermutet, obwohl auch hier Zweifel am pathophysiologischen Konzept bestehen (2). Die Mehrzahl der methodisch besseren Studien konnte keine Wirksamkeit nachweisen (5). In Einzelfällen kommt es zur Verschlechterung der Symptome.

Alpha-Rezeptoragonisten: Zu Midodrin liegen erste Hinweise auf dessen Wirksamkeit vor. Dabei wurden teilweise recht hohe Dosen (3 x 15 mg) verwendet. Eine typische und häufige Nebenwir-

kung ist das unangenehme Aufstellen der Haare (Piloerektion). Kritisch muss auch die fehlende Langzeiterfahrung mit diesem Medikament gesehen werden. Überraschenderweise ergab eine große Studie für Etilefrin, einen weiten Alpha-Agonisten mit zusätzlichen betamimetischen Eigenschaften, keine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI): Für Paroxetin liegen erste Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit vor. Zu anderen SSRI existieren keine methodisch adäquaten Studien. Nebenwirkungen dieser Substanzen sind Übelkeit, Brechreiz, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerz und innere Unruhe sowie Angstzustände, Appetit- und Schlaflosigkeit. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die über Zytochrome abgebaut werden, sind zu beachten.

Mineralocorticoide: Die Effektivität von Fludrocortison in der Behandlung der NCS ist bislang nicht placebokontrolliert untersucht worden. Bei Hypotonie oder vasodepressiver Form der NCS erscheint ein Einsatz jedoch pathophysiologisch sinnvoll. Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Ödeme, Hypertonie, Akne, Depression und selten Hypokaliämie.

Disopyramid: Ein Klasse-Ia-Antiarhythmikum mit anticholinerger und negativ inotroper Wirkung. Es hat sich als wirkungslos gezeigt und sollte auch wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen (Proarrhythmie) nicht eingesetzt werden.

Literatur

1. Kapoor WN: Syncope. N Engl J Med 2000; 343: 1856–1862.
2. Mosqueda-Garcia R et al.: The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. Circulation 2000; 102: 2898–2906.
3. El-Sayed H, Hainsworth R: Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. Heart 1996; 75: 134–140.
4. Di Girolamo et al.: Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. Circulation 1999; 100: 1798–1801.
5. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. European Heart Journal 2001; 22: 1256–1306.

*Christoph Schroeder,
PD Dr. med. Jens Jordan
Zentrum für Herz-Kreislaufforschung,
Franz-Volhard-Klinik,
Medizinische Fakultät der Charité,
Campus Buch
Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin*

FAZIT

Die Therapie der **neurokardiogenen Synkopen (NCS)** sollte bei der Mehrzahl der Patienten nichtmedikamentös erfolgen. Ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis existiert für keine Substanz. Bei hoher Rezidivhäufigkeit, starkem Leidensdruck oder besonderer Gefährdung kann eine individuell angepasste medikamentöse Behandlung dennoch versucht werden. Die hohe Rate spontaner Rezidivfreiheit spricht für einen frühzeitigen Auslassversuch.

Behandlung der renalen Anämie durch NESP (Aranesp®) vereinfacht?

Die Entwicklung des gentechnologisch hergestellten Hormons Erythropoietin (rhEPO) stellte einen bedeutenden Fortschritt für die Nephrologie dar: Transfusionen bei Dialysepatienten wurden von der Regel zur Ausnahme. Die Lebensqualität, möglicherweise auch die Prognose, verbesserten sich. Die bisher verfügbaren Präparate müssen 3-mal wöchentlich s. c. verabreicht werden.

Seit kurzem ist NESP (Novel Erythropoiesis Stimulating Protein oder auch **Darbopoetin alfa**, Handelsname **Aranesp®**) verfügbar. Zwei weitere Kohlenhydratbindungsstellen wurden in das Erythropoietinmolekül eingefügt. Dies führt zu einer auf das Zwei- bis Dreifache verlängerten terminalen HWZ und ermöglicht so die einmal wöchentliche oder zweiwöchentliche Gabe. Der Wirkmechanis-

mus unterscheidet sich nicht vom endogenen Erythropoietin oder von rhEPO.

In ersten Studien wurde eine gute Wirksamkeit bei vergleichbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen. Die Beobachtungszeit in den Studien betrug bis zu zwei Jahre. Ein Unterschied zwischen s. c.- und i. v.-Gabe in der Wirksamkeit soll nicht bestehen. Legt man die von der Firma angegebene Äquivalenzdosis (Wochendosis (μg) NESP = wöchentliche Dosis rhEPO (IE)/200) zugrunde, so sind die Kosten im Vergleich zum bisher verwendeten rhEPO gleich.

Bei ambulanten niereninsuffizienten Patienten, die noch keiner Dialysebehandlung bedürfen, ließe sich durch einmal ein- bis zweiwöchentliche Verabreichung die Therapie vereinfachen. Allerdings benötigen nur wenige dieser Patienten eine Behandlung ihrer Anämie.

Bei Dialysepatienten, die ohnehin dreimal pro Woche zur Behandlung erscheinen müssen, liegen die Vorteile der geringeren Applikationsfrequenz im Einsparen der Schmerzen zweier subkutaner Injektionen. Außerdem bleibt abzuwarten, ob die optimistischen Studienergebnisse der täglichen klinischen Prüfung durch die behandelnden Ärzte standhalten. Inzwischen tauchen erste Studien auf, die auch mit dem herkömmlichen rhEPO eine einmal wöchentliche Gabe belegen wollen. Dies geschieht aber mit deutlich größeren Volumina, die mehr Schmerzen bereiten.

Literatur

1. Sunder-Plassmann G, Hörl WH: Novel aspects of erythropoietin response in renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16; Suppl 5: 40–44.
2. Weiss LG et al: The efficacy of once weekly compared with two or three times

weekly subcutaneous epoetin β : results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014–2019.

*Dr. med. Michael Zieschang
DialyseCentrum Alicepark
Stiftstraße 4, 64297 Darmstadt*

FAZIT

Zur Behandlung der renalen Anämie ist mit Darbopoetin alfa (NESP; Aranesp®) eine neue Alternative des Erythropoietin auf den Markt gekommen. Das Wirkprinzip ist identisch, die Verabreichung ist durch die ein- bis zweiwöchentliche Gabe vereinfacht. Zu einer Verringerung der Kosten führt das neue Medikament leider nicht, Langzeiterfahrungen fehlen naturgemäß.

Lipidsenkende Therapie bei akutem Koronarsyndrom

Obwohl die Therapie der verschiedenen Formen des akuten Koronarsyndroms (ACS) umfangreich, hochwirksam und kostenintensiv ist, treten insbesondere in den ersten sechs Monaten nach dem Ereignis weit häufiger schwerwiegende Komplikationen auf als bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung. Mehrere Studien aus den vergangenen Jahren deuten darauf hin, dass ein früher Einsatz von Statinen im Rahmen einer zusätzlichen lipidsenkenden Therapie die Prognosen verbessert.

Bisher lagen keine eindeutigen Daten aus kontrollierten Studien darüber vor, ob sich durch den Einsatz von Statinen bereits in der Akutphase ein therapeutischer Gewinn erzielen lässt. Insofern stoßen die im Folgenden dargestellten Ergebnisse auf großes Interesse.

In einer kontrollierten Studie (1) wurde überprüft, wie sich eine innerhalb von ein bis vier Tagen nach stationärer Aufnahme bis spätestens zum Ende des Krankenhausaufenthaltes eingeleitete Therapie mit Statinen auswirkt. Hierzu

wurde der Anteil der Fälle mit schweren Komplikationen in einem relativ kurzen Beobachtungszeitraum von beispielsweise sechs Monaten nach ACS ermittelt. Auch wenn die Ergebnisse nicht völlig eindeutig sind, können und müssen aus ihnen schon heute Schlussfolgerungen für die Praxis bei dieser besonderen Indikation für Statine gezogen werden.

In einer randomisierten Studie (2) wurde bei etwa 3.000 Patienten mit ACS der Nutzen einer frühzeitig (24–96 h nach Symptombeginn) eingeleiteten Therapie mit hochdosiertem Atorvastatin (80 mg täglich) überprüft. Erfasst wurde die Häufigkeit schwerer kardialer Komplikationen über einen Zeitraum von 16 Wochen. Der „primäre Endpunkt“ umfasste Tod, akuten Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation sowie erneute symptomatische myokardiale Ischämie mit der Notwendigkeit der Hospitalisation. Unter Placebo traten diese Komplikationen bei 17,4% der Patienten auf; unter Atorvastatin konnte der Anteil auf 14,8% reduziert werden ($p = 0,048$). Der Hauptunterschied zwi-

schen Placebo und Atorvastatin lag dabei in der Häufigkeit erneuter kardialer Ischämien (8,4% versus 6,2%), während bei den „härteren Endpunkten“ wie Tod oder Infarkt keine statistisch und/oder klinisch bedeutsamen Unterschiede bestanden.

Es gibt gute Erklärungen dafür, dass lediglich in dem o.g. Endpunkt Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen auftraten. So könnte Atorvastatin zu einer Plaquestabilisation beitragen und dadurch die Häufigkeit myokardialer Ischämien vermindern. Ein solcher Effekt muss sich innerhalb eines so kurzen Zeitraums nicht unmittelbar auf andere schwerwiegende klinische Ereignisse auswirken.

Weiteren Aufschluss zur Beantwortung der Eingangsfrage geben die beiden Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien (1,3). In der schwedischen Kohortenstudie (3) wurde nach akutem Myokardinfarkt eine Statintherapie bereits in der Krankenhausphase – spätestens aber bis zur Entlassung – eingeleitet. Die Krankheitsver-

läufe der etwa 5.500 so behandelten Patienten wurden mit denen von etwa 14.000 Patienten verglichen, die kein Statin erhielten. In der nicht mit Statinen behandelten Gruppe lag die (nicht-adjustierte) Sterblichkeit nach einem Jahr bei 9,3%. Dagegen starben im gleichen Zeitraum nur 4% der mit Statinen behandelten Patienten. Der Unterschied war somit deutlich statistisch signifikant.

In die gleiche Richtung weisen die Ergebnisse der bereits oben erwähnten Beobachtungsstudie bei Patienten mit ACS (1). Es wurden etwa 3.600 Patienten unter Statintherapie mit etwa 17.000 Patienten ohne Statintherapie verglichen. Untersucht wurde auch hier der Effekt einer spätestens bei der Entlassung aus der stationären Behandlung eingeleite-

ten Statintherapie auf die frühe Sterblichkeit (6 Monate). Die (nichtadjustierte) Sterblichkeit lag in der nicht mit Statinen behandelten Patientengruppe bei 3,5% und in der behandelten Patientengruppe bei 1,7%. Auch dieser Unterschied war hochsignifikant.

Literatur:

1. Aronow H et al: Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063–1068.
2. Schwartz GG et al.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
3. Stenestrand U: Early statin treatment following acute myocardial infarction an 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Medizinische Klinik III
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Die Studien sprechen dafür, dass beim akuten Koronarsyndrom eine frühzeitig eingeleitete Statintherapie die Zahl schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen auch innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate nach dem Ereignis vermindert. Offen bleiben der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, die optimale Dosis und ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Statinen gibt.

Brustkrebs- und Herz-Kreislafrisiko bei Frauen nach den Wechseljahren unter Behandlung mit kombinierten Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie erhöht – neue Studie veröffentlicht

Pressemitteilung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 12. Juli 2002

Eine am 9. Juli veröffentlichte Studie aus Amerika (*JAMA* 2002, 288: 321–333), die so genannte „Women’s Health Initiative“ („WHI“), hat gezeigt, dass Frauen, die in oder nach den Wechseljahren bestimmte kombinierte Arzneimittel zum Ersatz der verminderten körpereigenen weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene und Gestagene) einnehmen, ein etwas höheres Brustkrebs- und Herz-Kreislauf-Risiko tragen als Frauen, die solche Medikamente nicht anwenden.

In die Studie waren insgesamt etwa 16.000 Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren einbezogen. Ein Teil von ihnen erhielt ein Kombinationsarzneimittel aus einem konjugierten Östrogen und einem Gestagen (hier: das so genannte Medroxyprogesteronacetat, „MPA“), ein zweiter Teil ein Scheinpräparat ohne wirksame Substanzen (so genannte Placebos). Über mindestens acht Behandlungsjahre hinweg sollte erfasst werden, bei wie vielen Frauen es in den verschiedenen Behandlungsgruppen a) zu einem Herzinfarkt, b) zum Schlaganfall, c) zur

Einschwemmung von Blutgerinnseln aus tiefen Bein- oder Beckenvenen in die Lunge (so genannter Lungenembolie, d) zu Brustdrüsenkrebs, e) zu Darmkrebs, f) zu Gebärmutterkrebs und g) zu Knochenbrüchen kam. Anlässlich einer Zwischenauswertung nach fünf Behandlungsjahren hatte sich jetzt gezeigt, dass bei Frauen, die das Medikament mit Östrogenen plus MPA erhalten hatten, das Darm- und Gebärmutterkrebs- sowie das Risiko von Knochenbrüchen im Bereich der Hüftgelenke zwar etwas vermindert, das Brustkrebsrisiko aber etwas erhöht war. Außerdem zeigte sich unter der Hormonersatztherapie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenembolien, Herzinfarkten und Schlaganfällen, insbesondere im ersten Anwendungsjahr.

Da alles in allem in der WHI-Studie bei sonst gesunden postmenopausalen Frauen die Risiken unter der Hormonkombination höher waren als der Nutzen, hat man diesen Teil der Studie vorzeitig abgebrochen.

Die Annahme, dass die in der WHI-Studie mit Östrogen und dem Gestagen MPA erhobenen Befunde auch auf andere Östrogen-Gestagen-Behandlungsregime übertragbar sind, liegt nahe.

Der Teil der Studie, der im Vergleich mit Placebo den Nutzen und das Risiko einer reinen Östrogenbehandlung bei Frauen, denen die Gebärmutter entfernt wurde, untersucht, läuft noch weiter; ob dabei ähnliche Ergebnisse wie bei der Kombinationsbehandlung gefunden werden, bleibt abzuwarten.

Aus den aufgeführten Studienergebnissen ergibt sich Folgendes:

1. Bei der Langzeitanwendung von Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien (länger als 4 Jahre) bei sonst gesunden postmenopausalen Frauen überwiegen die Risiken einem möglichen Nutzen.
2. Eine Behandlung mit Östrogen/Gestagen-Kombinationen zum Zweck der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Er-

krankungen, wie dieses teilweise in den USA praktiziert wird, erscheint nach dieser Studie keinesfalls mehr sinnvoll. Eine solche Vorbeugung ist bei den in Deutschland im Verkehr befindlichen Präparaten auch nicht als Anwendungsgebiet zugelassen.

3. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint die Anwendung der Hormonpräparate bei ausgeprägten Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen und Stimmungsschwankungen für einen überschaubaren Zeitraum nach wie vor vertretbar. Sie sollte aber nur nach Ausschluss von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Rauchen, Anamnese, Familiengeschichte) und nicht länger als nötig erfolgen.

4. Die Wirksamkeit von Hormonkombinationen zur Vorbeugung der Osteoporose wurde in der WHI-Studie zwar bestätigt; sie hat jedoch gezeigt, dass bei im wesentlichen gesunden Frauen nach den Wechseljahren die Risiken durch Brustkrebs, Herzinfarkt, Schlaganfall und Lungenembolie überwiegen.

5. Auf Grund der Ergebnisse dieser Studie wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien in den zugelassenen Anwendungsgebieten – Wechseljahresbeschwerden und Vorbeugung der Osteoporose – daher vom BfArM neu bewertet werden.

6. Frauen in oder nach den Wechseljahren, die zur Zeit mit einem Hormonkombinationspräparat behandelt wer-

den, sollten aus Anlass des nächsten Besuches bei ihrem Arzt die Frage zur Sprache bringen, ob und in welcher Form die Fortsetzung einer Hormonersatztherapie noch weiterhin als sinnvoll angesehen wird.

Copyright © 2002 BfArM

Anmerkung der Redaktion

Wir gehen davon aus, dass nicht allen unseren Lesern das Original der Publikation zur Verfügung steht. Um diese Leser aber doch in die Lage zu versetzen, die sehr kontroverse und sicher auch von erheblichen finanziellen und anderen Partikularinteressen getragene Diskussion kritisch zu verfolgen, möchten wir die wesentlichen Zahlen der Studie in einer Tabelle zusammenfassen.

Ereignis	Ereignis bei Verum (n = 8506)	Ereignis bei Placebo (n = 8102)	Odds ratio*	95%-Konfidenzintervall**
Koronare Herzkrankheit	286 (3,36 %)	222 (2,74 %)	1,29	1,02–1,63
Brustkrebs	290 (3,41 %)	230 (2,84 %)	1,26	1,00–1,59
Schlaganfall	212 (2,49 %)	150 (1,85 %)	1,41	1,07–1,85
Lungenembolie	101 (1,19 %)	47 (0,58 %)	2,13	1,39–3,25
Kolorektaler Krebs	112 (1,32 %)	178 (2,20 %)	0,63	0,43–0,92
Krebs des Endometriums	47 (0,55 %)	57 (0,70 %)	0,83	0,47–1,47
Oberschenkelfrakturen	106 (1,25 %)	161 (1,99 %)	0,66	0,45–0,98
Tod aus anderer Ursache	331 (3,89 %)	360 (4,44 %)	0,92	0,74–1,14

* jede Zahl über 1 gibt an, dass das Ereignis häufiger war als bei den Patientinnen, die Placebo erhielten, jede Zahl unter 1 gibt an, dass das Ereignis seltener war als bei den Patientinnen, die Placebo erhielten. 1,29 heißt: während 100 Frauen der Placebogruppe ein bestimmtes Ereignis erlitten, hatten 129 Frauen der Verum-Gruppe ein solches Ereignis.

** bedeutet, wenn diese Untersuchung 100-mal wiederholt würde, müssten sich 95 % aller Ergebnisse innerhalb der genannten Grenzen befinden.

Angiotensin II-Rezeptorantagonisten zur Prävention der Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2

Über die ACE-Hemmer liegt eine große Zahl von Untersuchungen vor, die zeigen, dass diese Substanzen die Progression der Niereninsuffizienz bei Diabetikern und auch Nierenkranken anderer Genese deutlich verzögern. Aus den verschiedenen Vergleichsuntersuchungen ging hervor, dass die Calciumantagonisten offenbar bei gleicher Blutdrucksenkung nicht denselben Effekt haben.

Inzwischen werden nun Arbeiten vorgelegt, die einen solchen Effekt auch für die Angiotensin II-Rezeptorantagonisten

(Sartane), nämlich für Irbesartan (Aprovel®, Karvea®) und Losartan (Lorzaar®) belegen. Eine der beiden Studien mit Irbesartan (1) war so aufgebaut, dass hypertensive Diabetiker mit Mikroalbuminurie in drei Gruppen aufgeteilt wurden: alle Gruppen erhielten eine Blutdrucksenkung mit verschiedenen Medikamenten, aber zunächst keinen ACE-Hemmer und keinen AT₁-Blocker. Gruppe 1 erhielt dann zusätzlich Placebo, Gruppe 2 150 mg und Gruppe 3 300 mg Irbesartan täglich. Als Endpunkt galt die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie, die als nächtliche Albuminurie

von mehr als 200 µg/min definiert war. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt, der bei 150 mg noch nicht, bei 300 mg Irbesartan eindeutig statistisch signifikant war. Die Blutdrucksenkung war bei allen drei Gruppen etwa gleich. Ein deutlicher Unterschied in der Kreatinin-Clearance nach 24 Monaten fand sich nicht zwischen den drei Gruppen.

Einen anderen Ansatz, nämlich die Frage nach der Entwicklung der Niereninsuffizienz, hatte eine weitere Studie (2). Diese untersuchte 1.715 hypertensive Patienten mit einer Nephropathie infol-

ge eines Typ 2-Diabetes. Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt, von denen neben anderen Antihypertensiva die eine 300 mg Irbesartan bekam, die andere Amlodipin und die letzte Placebo. Andere AT₁-Blocker, Calciumantagonisten oder ACE-Hemmer waren nicht erlaubt. Auch hier konnte bei etwa gleicher Blutdrucksenkung aller drei Gruppen gezeigt werden, dass die Zeit, bis zu der sich das Plasmakreatinin verdoppelt hatte, durch Irbesartan deutlich verzögert werden konnte. Auch der Zeitpunkt, zu dem die Patienten mit der „Künstlichen Niere“ behandelt werden mussten, konnte deutlich aufgeschoben werden. Die Mortalität war jedoch in allen drei Gruppen nicht unterschiedlich. Ernüchternd ist, dass in keinem Endpunkt signifikante Unterschiede zwischen Placebo und Amlodipin zu verzeichnen waren.

Die dritte Studie (3) mit 513 Patienten beschäftigte sich mit der Wirkung von Losartan, bei denen die Losartan-Gruppe 50–100 mg/Tag und die Vergleichsgruppe verschiedene Antihypertensiva erhielten. Auch hier zeigte sich, dass unabhängig von der Blutdrucksenkung das Erreichen der Dialysepflichtigkeit, das Verdoppeln der Serumkreatinin-Konzentration sowie auch die erste stationäre Aufnahme infolge Herzinsuffizienz günstig beeinflusst werden konnten.

Der günstige Effekt der Sartane scheint unabhängig von der Blutdrucksenkung zu sein, was möglicherweise dadurch zu erklären ist, dass die Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem größeren Absinken des glomerulären Kapillardruckes und/oder zu einer größeren Verminderung der proli-

ferativen Potenz des Aldosterons und Angiotensins führt. Der schwarze Bevölkerungsanteil ist von diesen negativen Auswirkungen des angekurbelten Renin-Angiotensin-Systems offenbar stärker betroffen als der weiße (4). Bedauerlich ist, wie im zugehörigen Kommentar festgestellt wird, dass in den vorliegenden Studien nicht die (billigeren) ACE-Hemmer mit den (teureren) Sartanen verglichen werden. Dies erklärt sich damit, dass die Patente für die meisten ACE-Hemmer ausgelaufen sind oder auslaufen und dass somit kein finanzielles Interesse mehr besteht. Jedenfalls aber ist die Behandlung mit Sartanen wirksam, leider aber teurer als mit ACE-Hemmern. Da die Überlegenheit der Sartane gegenüber den ACE-Hemmern nicht feststeht, ist zu raten, zunächst mit ACE-Hemmern zu beginnen und nur dann, wenn diese nicht vertragen werden, auf Sartane umzustellen.

Sehr zu denken gibt, dass schon bei den ACE-Hemmer-Arbeiten keine Verbesserung der Gesamtsterblichkeit – eine Arbeit fand sogar eine Erhöhung – gesehen wurde (4), dass sich also die günstige Beurteilung allein auf die Nierenfunktion und die Proteinurie als sog. Surrogatparameter bezieht. Die fehlende Verbesserung der Gesamtsterblichkeit könnte darauf hinweisen, dass es unter ACE-Hemmern zu einer tödlichen Hyperkaliämie kommen kann, insbesondere wenn (fälschlicherweise) kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton, Triamteren und Amilorid zusätzlich gegeben werden (s. a. AVP 4/2001, Seite 18). Auch für die Sartane sind solche ärztlichen Fehlhandlungen zu befürchten.

Literatur

1. Lewis EJ et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–859.
2. Brenner BM et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
3. Parving HH et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
4. Hostetter TH: Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 910–911.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. M. Anlauf, Bremerhaven.

FAZIT

Die Blutdrucksenkung beim Diabetiker – ob nun bereits eine Proteinurie und Niereninsuffizienz bestehen oder nicht – kann mit Sartanen (am besten den hier untersuchten Irbesartan oder Losartan) erfolgen. Sieht man von dem Problem der Verträglichkeit (insbesondere der Herabsetzung des Hustentriggers durch ACE-Hemmer) ab, ist eine Überlegenheit der teuren Sartane gegenüber den billigeren ACE-Hemmern nicht belegt. Leider senken weder die Sartane noch die ACE-Hemmer die Gesamtsterblichkeit.

Inhalation von Tobramycin bei zystischer Fibrose

Praktisch alle Patienten, die an einer zystischen Fibrose leiden, werden von *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt. Entscheidend ist, dass der Erreger zunächst in seiner üblichen Form als opportunistisch pathogener Keim auftritt, um schließlich nach einer bestimmten Verweildauer in den Atemwegen in eine sog. mukoide Form überzugehen. Die Eradikation von *P. aeruginosa* aus den chro-

nisch infizierten Atemwegen ist aufgrund der Bildung dieser mukoiden Alginat-Matrix praktisch nicht möglich. Wird *P. aeruginosa* jedoch unmittelbar nach der Kolonisation der Atemwege kultiviert, dann zeigt er die Mukoidbildung noch nicht. Diese Stämme können durch Antibiotika deutlich leichter eliminiert werden als die mukoide Variante.

Es gilt als Standard, durch rechtzeitige Behandlung frisch kolonisierter Patienten mit zystischer Fibrose mit Antibiotika eine dauerhafte Absiedelung von *P. aeruginosa* zu verhindern. Dies gelingt durch eine systemische Applikation von Antibiotika nur bedingt, da dazu eine Dauertherapie erforderlich ist, die von den Patienten nicht immer eingehalten wird.

Eine weitere Methode, die sich im Laufe der Zeit bewährt hat, ist die Inhalation von hierfür geeigneten Substanzen. Im Wesentlichen sind dies Colistin und Aminoglykoside.

In einer Arbeit (1) wurden nur solche Patienten in die Studie einbezogen, die von *P. aeruginosa* frisch, d.h. erstmalig besiedelt waren. Tatsächlich gelang es, durch Inhalation von Tobramycin über 12 Monate eine Verwandlung dieser Keime in die mukoide Form zu verhindern und damit deren unerwünschte Absiedelung zu vermeiden. Dabei bleibt allerdings offen, ob der Erreger tatsächlich eradiziert werden konnte. Spätere Untersuchungen müssen zeigen, ob es, wenn die Inhalation nicht weiter fortge-

setzt wird, dann bei diesen Patienten nicht doch zu einer dauerhaften Absiedelung der mukoiden Form von *P. aeruginosa* kommt.

Die Inhalation von Aminoglykosiden, in diesem Fall von Tobramycin (Gentamicin ist ebenfalls möglich), ist somit für diese Patienten durchaus lebensverlängernd, da, wenn sie konsequent durchgeführt wird, die Atemwege länger von den gefürchteten *P. aeruginosa*-Stämmen freigehalten werden können.

Literatur

Ratjen F et al.: Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983–984.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam
Kinderklinik der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital
Lindwurmstraße 4, 80337 München*

FAZIT

Auch eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass die Inhalation sinnvoll ist und genau das erreicht wird, was hier beschrieben wurde, nämlich die Atemwege dieser Patienten möglichst lange frei von *P. aeruginosa* zu halten. Bei Patienten, die bereits seit längerem besiedelt sind, d.h. bei welchen die mukoide Form von *P. aeruginosa* bereits vorhanden ist, sind sowohl eine systemische als auch eine inhalative Therapie mit entsprechenden Antibiotika gegen *P. aeruginosa* nur sehr bedingt erfolgreich.

Wann ist eine Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) indiziert?

Zu dieser Fragestellung fand am 23. und 24. 11. 2001 im Paul-Ehrlich-Institut in Langen ein internationales Symposium statt. In Deutschland wurden im Jahr 2000 für ca. 183 Mio. DM (93,6 Mio. €) i.v.-Gammaglobuline angewandt. Nach vorsichtigen Schätzungen wird hiervon mehr als die Hälfte bei ungesicherten Indikationen gegeben (Tabelle 1). Andererseits gibt es Erkrankungen (Tabelle 2), bei denen eine Indikation gegeben ist. Hierbei zeigt sich allerdings folgende Schwierigkeit: Da es sich z.T. um sehr seltene Erkrankungen handelt, liegen Beweise der Wirksamkeit im Sinne der EBM (evidence based medicine) häufig nicht vor, da randomisierte doppelblinde prospektive Studien nicht durchführbar sind. Sicher müssen diese Indikationen Spezialisten überlassen werden, teils wegen der Seltenheit der Erkrankung, teils wegen der Komplexität der Entscheidung und Abwägung alternativer und additiver Behandlungsmaßnahmen.

Intensiv diskutiert wurde, ob IVIG bei der Sepsis eingesetzt werden sollen. Eine Umfrage in deutschen Krankenhäusern zeigte, dass der Verbrauch von IVIG außerordentlich unterschiedlich ist: Während einige Häuser jährlich sechsstellige Euro-Beträge für dieses Mittel

ausgeben, liegt der Verbrauch in anderen Häusern bei nahe Null. Diese Differenz dürfte sicherlich nur teilweise auf die

Tabelle 1: Ungesicherte Indikationen für IVIG

- Lyme-Borreliose
- Dermatomyositis
- Pemphigus
- Endokrine Ophthalmopathie
- Rheumatoide Arthritis
- Fibromyalgie
- Sepsis

relativ seltenen Indikationen (Tabelle 2) zurückzuführen sein. Eine größere Rolle spielt, ob IVIG bei der vergleichsweise häufigen Sepsis eingesetzt werden oder nicht. Zu diesem Thema, IVIG bei Sepsis, wird seit über 30 Jahren publiziert. Fasst man die bisher vorliegenden Daten zusammen, so liegen weder der Beweis der Wirksamkeit noch der Nachweis der Unwirksamkeit vor. Dies kann wohl auch kaum verwundern, da der Begriff „Sepsis“ so unterschiedliche Krankheitsbilder umfasst wie z.B. die Streptokokken-Sepsis eines jungen Menschen mit einer Extremitäten-Verletzung, die Katheter-Urosepsis einer 92-jährigen

Tabelle 2: Gesicherte oder mögliche Indikationen für IVIG

- Chronische lymphatische Leukämie (CLL) mit schwerer Hypogammaglobulinämie und gehäuften bakteriellen Infektionen
- Kawasaki-Syndrom
- Knochenmarktransplantation
- Guillain-Barré-Syndrom
- Schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (RR-MS, Relapsing-Remitting-MS)
- Multiples Myelom mit schwerer Hypogammaglobulinämie und gehäuften bakteriellen Infektionen
- Pure red cell aplasia (PRCA) nach Infektionen mit Parvovirus B19
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bei Erwachsenen und Kindern mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen

Greisin oder die Sepsis bei einem Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie. Niemand bezweifelt, dass bei der Sepsis die frühe Erkennung, die sorgfältige Verlaufsbeobachtung (u. a. serielle CRP-Bestimmungen) sowie die hochdosierte Gabe des „richtigen“ (also des gegen den zu vermutenden Keim mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksamen) Antibiotikums die entscheidenden Maßnahmen sind. Berücksichtigt man also die große Streubreite der Krankheitsbilder und die vermutlich großen Unterschiede, mit denen die genannten, sicher wirksamen Maßnahmen durchgeführt werden, ist kaum zu er-

warten, dass sich eine nur adjuvante Therapie mit IVIG mit statistischen Methoden als wirksam oder unwirksam erweisen lässt. Jedenfalls müsste man jeder Arbeit, die solche Schlussfolgerungen zieht, mit größter Skepsis begegnen.

Aus allgemeiner ärztlicher Erfahrung lässt sich ableiten: Wenn mehr als 30 Jahre über den Nutzen einer Therapie diskutiert wird, kann dieser zumindest nicht so groß sein, dass derjenige, der diese Therapie unterlässt, einen Fehler begeht.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Berlin.

FAZIT

Die intravenöse Gabe des teuren Gammaglobulins erfolgt in mehr als der Hälfte der Fälle aufgrund ungesicherter Indikationen. Insbesondere ist der Einsatz dieser Therapie bei Sepsis nicht zu begründen. Es gibt nur einige wenige gesicherte und mögliche Indikationen.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Phase-II-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms mit Ukrain

Wir hatten in der Ausgabe 4/2001 der AVP unsere Leser auf eine ungewöhnliche Pressemitteilung Ulmer Chirurgen hingewiesen, in der über die Wirksamkeit von Ukrain in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms berichtet wurde. Inzwischen wurden die Ergebnisse dieser Studie publiziert und können deshalb von uns kritisch analysiert werden (1).

Diese von Allgemeinchirurgen der Ulmer Universitätsklinik geplante und von August 1999 bis Juni 2001 monozentrisch durchgeführte, prospektive, randomisierte, unverblindete Phase-II-Studie sollte die Wirksamkeit von Gemcitabin (Gemzar; *Arm A*) mit Ukrain (NSC-631570; *Arm B*) und einer Kombination von Gemcitabin plus Ukrain (*Arm C*) vergleichen. Als Hintergrund für die Phase-II-Studie wurden von den Autoren vielversprechende Kasuistiken über antitumorale Wirkungen von Ukrain bei verschiedenen Krebserkrankungen und als Endpunkt das Gesamtüberleben genannt. Insgesamt wurden in jeden Behandlungsarm 30 Patienten randomisiert aufgenommen und das Ansprechen auf die Therapie mittels bildge-

bender Verfahren 3, 6, 9 und 12 Monate nach Beginn der Studie ausgewertet. Zusätzlich wurden die Lebensqualität und der Verlauf des Tumormarkers CA19-9 analysiert. Alle für eine nach unserer Meinung valide Interpretation der Ergebnisse erforderlichen statistischen Angaben (z. B. primäre und sekundäre Zielkriterien, Fallzahlschätzung, Art der Randomisierung, für Vergleich der Überlebenszeiten benutzter statistischer Test, „intention-to-treat“-Analyse, Rekrutierungs- und Nachbeobachtungszeit) fehlen. Die in den Arm A aufgenommenen Patienten waren im Mittel 5,5 Jahre älter als im Arm C, und das männliche Geschlecht überwog im Arm A (73%), insbesondere im Vergleich zu Arm B (53%), sodass die Randomisierung nicht optimal erfolgte. In jedem Therapiearm unterbrachen 2 Patienten die Therapie, ohne dass hierfür Gründe genannt wurden. Als wichtigstes Ergebnis der Studie wurde von den Autoren die Verlängerung des medianen Überlebens in Arm B (Ukrain: 7,9 Monate) und Arm C (Gemcitabin plus Ukrain: 10,4 Monate) gegenüber Arm A (Gemcitabin: 5,2 Monate) genannt, wobei in Arm B und C z. T. signifikant mehr Zyklen der

Therapie (5,6 bzw. 6,8) im Vergleich zu Arm A (3,8) verabreicht wurden. Die Therapie wurde angeblich von allen Patienten gut vertragen. Bei jeweils 2 Patienten der Arme B bzw. C traten Tumorbildungen auf, die mittels angiographischer Intervention behandelt werden mussten und die Autoren zur Empfehlung veranlassten, dass „die Tumorbildung mit der potenten Substanz NSC-631570 unter medizinischer Kontrolle erfolgen sollte“. Signifikante Unterschiede in der Lebensqualität und im Verlauf der Tumormarker ergaben sich 3 Monate nach Therapiebeginn nicht.

Der „Senior Author“ der Studie fungiert zugleich als verantwortlicher Herausgeber der chirurgischen Zeitschrift „Langenbeck's Archives of Surgery“, in der diese unserer Meinung nach fragwürdige Publikation erschienen ist. Für das „Monitoring“ der Studie war nach Angaben im Studienprotokoll, das der AkdÄ vorliegt, der wissenschaftliche Direktor der Firma „Medi Scene“ verantwortlich, der zugleich Erstautor der Studie und stellvertretender Herausgeber der chirurgischen Zeitschrift ist. Ob angesichts dieser Interessenkonflikte eine unab-

hängige Durchführung und Auswertung der Studie sowie ein korrektes „peer-review“-Verfahren gewährleistet waren, erscheint uns zweifelhaft.

Literatur

1. Gansauge F, Ramadani M, Pressmar J et al.: NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. Langenbeck's Arch Surg 2002; 386: 570.

Hinweis

Der vorliegende Text stimmt weitgehend mit einer Mitteilung überein, die im ARZNEIMITTELBRIEF 2002; 36, 5; 39 erschien. Die Wiedergabe dieses Textes wurde mit den Herausgebern des Arzneimittelbriefes, dessen Zielrichtung der unsrigen sehr ähnlich ist, abgesprochen.

AkdÄ

FAZIT

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms, die eine Verlängerung der Überlebenszeiten durch Ukrain bzw. Ukrain plus Gemcitabin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin ergeben hat, sind auf Grund schwerwiegender Mängel in der Planung, Durchführung und statistischen Auswertung nicht aussagekräftig. Es erscheint uns schwer verständlich, dass die Ethikkommission einer renommierten deutschen Universität dieser Studie ein positives Votum erteilte und Chirurgen der Universität diese qualitativ mangelhafte Studie publizierten. An der Empfehlung (vgl. Deutsches Ärzteblatt 2001; 98: A-418) verschiedener deutscher Fachgremien (z. B. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Krebsgesellschaft e. V.), Ukrain bei Tumorpatienten nicht einzusetzen, wird diese Studie nichts ändern.

Telithromycin (Ketek®)

Bei dem halbsynthetischen Erythromycin-Derivat Telithromycin handelt es sich um eine zielgerichtete Weiterentwicklung der Gruppe der Makrolide. Die Strukturvariation (u. a. Einführung einer Ketogruppe) führt zu einer hohen Säurestabilität und trägt durch einen zweifachen Angriff an der ribosomalen Eiweißsynthese zu einer verbesserten antibakteriellen, vorwiegend bakteriostatischen Wirkung bei. Der zweifache Ansatz am Ribosom dürfte einer Resistenzentwicklung vorbeugen.

Telithromycin hemmt die wichtigsten bakteriellen Erreger von Infektionen der oberen Atemwege. Es wirkt im Vergleich mit anderen Standardantibiotika z. T. besser gegen grampositive Erreger und ist auch wirksam gegenüber Penicillin- und Erythromycin-resistenten Pneumokokkenstämmen. Ebenso werden Staphylokokken, die eine induzierbare, nicht jedoch eine konstitutive MLSB-Resistenz (Makrolid, Lincosamid, Streptogramin B) aufweisen, erfasst. Die Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Keimen (Haemophilus) ist vergleichbar mit Azithromycin und damit besser als bei Clarithromycin. In der Wirksamkeit gegenüber Moraxella catarrhalis ist Telithromycin den Makroliden gleichwertig. Auch Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen werden erfasst.

Telithromycin verteilt sich mit einer anfänglichen HWZ von 2–3 h im VV (virtuellen Verteilungsvolumen) von 2,9 l/kg, aus dem es dann mit einer HWZ von ca. 10 h zu ca. 20% renal und zu ca. 75% mit den Faeces ausgeschieden wird. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften sowie eine nahrungsunabhängige Resorption, Penetration und Anreicherung in Alveolarfilm und Makrophagen und ein postantibiotischer Effekt erlauben eine einmalige tägliche orale Gabe.

Die bisher publizierten Ergebnisse von Zulassungs- und Anwendungsstudien lassen in den Indikationen akute Sinusitis, Tonsillitis/Pharyngitis, chronische Bronchitis sowie ambulant erworbene Pneumonie eine den bisherigen Standardtherapeutika (Clarithromycin, Amoxicillin/

Clavulansäure, Cefuroxim) gleichwertige therapeutische Wirkung erkennen.

Das UAW-Profil dürfte im Bereich der übrigen Makrolide liegen. Nachteilig erscheint die relativ hohe Frequenz an gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Übelkeit und Erbrechen bei ca. 8% und Diarrhoe bei bis zu 14% der Patienten. QT-Zeit-Verlängerungen können wie bei den anderen Makroliden vorkommen. Als Hemmstoff des mikrosomalen Arzneimittelstoffwechsels (Cytochrom P450 3A4, 2D6) sind ferner klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen, ähnlich wie bei Clarithromycin, zu beachten. Eine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva oder Theophyllin, zwei wohl häufig gleichzeitig applizierten Medikamenten, besteht nicht.

Telithromycin (800 mg/d) ist bei einer 5 Tage dauernden Therapie mit Kosten von fast 40 € wesentlich teurer als eine Behandlung mit Azithromycin (500 mg/d für 3 Tage; ca. 25 €), Clarithromycin (2 x 500 mg/d für 5 Tage; ca. 27 €) oder Roxithromycin (2 x 150 mg/d für 5 Tage; ca. 14–20 €).

*Dr. med. Ralf Regenthal,
Prof. Dr. med. habil. Rainer Preiß
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät,
Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke, Köln.

FAZIT

Telithromycin ist ein weiterentwickeltes Makrolid-Antibiotikum, das auch gegen Erythromycin-resistente Pneumokokkenstämme und bestimmte resistente Staphylokokken wirkt. Es kann nicht als genereller Ersatz der Standardtherapie, jedoch als sinnvolle Alternative für bestimmte Risikogruppen angesehen werden. Zu diesen gehören z. B. Patienten, welche vorab wegen einer Grunderkrankung stationär antibiotisch behandelt wurden, oder Patienten nach Aufenthalt in Ländern mit hoher Makrolid-Resistenz.

Desloratadin – ein neues (altes) Antihistaminikum

Desloratadin (Aerius®) ist der aktive Hauptmetabolit des bewährten Antihistaminikums Loratadin (Lisino®) und zählt wie dieses zu den gering sedierenden peripheren Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten. Mit dieser Neueinführung wird die Serie fortgesetzt, in der die Pharmazeutische Industrie bei Ablauf der Patentfrist einen Bestandteil eines bewährten Präparates auf den Markt bringt, wie es z.B. bei Omeprazol (Esomeprazol) und Ofloxacin (Levofloxacin) bereits der Fall war.

Pharmakodynamik

Gegenüber Loratadin hat Desloratadin – bei vergleichbaren pharmakodynamischen Eigenschaften – in vitro eine 15fach höhere Affinität zum H₁-Rezeptor. Dies ergibt eine Dosisreduktion auf 5 mg/die. Potenzielle kardiotoxische Wirkungen (QT-Intervall-Verlängerung) sind weitestgehend auszuschließen und könnten allenfalls unter besonderen Bedingungen (Überdosierung, Interaktionen, vorbestehende Leberschäden, kongenitale QT-Verlängerung etc.) von Bedeutung sein.

Pharmakokinetik

Desloratadin wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert. Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit liegen nicht vor. Elimination zu 41% mit dem Urin und zu 47% über die Fäzes. Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen können höhere Plasmakonzentrationen nach sich ziehen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 21–24 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Gabe.

Indikation

Zugelassen bei saisonaler allergischer Rhinitis. Die für Loratadin darüber hinaus zugelassene symptomatische Behandlung der chronischen Urtikaria bzw. des atopischen Ekzems wird von Desloratadin derzeit noch nicht erfasst.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Desloratadin bei saisonaler allergischer Rhinitis wurde in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien in einer Dosierung von 5 bzw. 7,5 mg/die geprüft. Eine zusammenfassende Analyse dieser Studien zeigt unter Desloratadin im Verlauf einer 14-tägigen Behandlung eine statistisch signifikante Besserung des Summen-Symptomscores um 28% (vs. 19% unter Placebo). Ein Unterschied zwischen den beiden Desloratadin-Dosierungen (5 bzw. 7,5 mg/die) ergab sich nicht. Klinische Vergleichsstudien gegen andere Antihistaminika wurden bisher nicht durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Sie liegen im Bereich von Placebo. Häufiger sind Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Somnolenz. Kardiotoxische Nebenwirkungen im Sinne einer Verlängerung der QT-Zeit traten – ohne klinische Relevanz – vereinzelt auf.

Kosten

Die Tagesbehandlungskosten für Desloratadin (Aerius®) liegen bei € 0,70 und damit im Bereich anderer gering sedierender Antihistaminika. Mit der Markt-

einführung von Aerius® wurde Lisino® (Loratadin) in einigen Formen aus dem Handel genommen. Mehrere Generika-Anbieter haben Nachfolgepräparate in den Markt eingeführt. Preisgünstigstes Präparat (unter Berücksichtigung sämtlicher Packungsgrößen) ist derzeit Loragalen® mit mittleren Tagesbehandlungskosten von € 0,31.

Hinweis

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

*Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke
Klinikum der Universität zu Köln
Institut für Pharmakologie
Gleueler Straße 24, 50924 Köln*

FAZIT

Desloratadin ist der aktive Hauptmetabolit von Loratadin (Lisino®) und zählt wie dieses zu den gering sedierenden peripheren Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten. Das kardiotoxische Potenzial ist vergleichbar gering. Am günstigsten ist diesbezüglich aufgrund experimenteller Studien immer noch Cetirizin (Zyrtec®) einzuschätzen. Zugelassen ist Desloratadin zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis, für die die Wirkung belegt ist. Die Kosten liegen im Bereich anderer gering sedierender Antihistaminika. Deutlich günstiger sind Loratadin-Generika.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Osteoporose durch Antiepileptika?

Unter Langzeitbehandlung mit klassischen Antiepileptika kann es zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel und konsekutiver Osteoporose, insbesondere bei Kindern, kommen. Bekannt ist dies für die Antiepileptika Diphenylhydantoin, Phenobarbital und Carbamazepin.

Das Antikonvulsivum Valproinsäure ist eines der effektivsten Antiepileptika. Japanische Autoren untersuchten jetzt 40 Patienten mit Epilepsie und einer Langzeittherapie mit Valproinsäure als Monotherapie, 40 weitere Patienten, die Diphenylhydantoin einnahmen und 40 gesunde Kontrollpersonen (1). Die

Knochendichte wurde am 2. Metakarpalknochen gemessen. Im Vergleich zu den normalen Personen war die Knochendichte bei den Patienten, die eine Langzeittherapie mit Valproinsäure erhielten, um 14% reduziert und bei denen mit Diphenylhydantoin um 13%. Bei 23% der behandelten Patienten wurden

die Messkriterien für eine Osteoporose erfüllt. Die Serum-Calciumspiegel waren in der Gruppe, die mit Valproinsäure behandelt wurde, deutlich höher als in der Gruppe, die Diphenylhydantoin erhielt oder in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sollten zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien (2, 3) Anlass geben, zumindest bei Frauen mit Risiko für eine Osteoporose, die unter einer Langzeittherapie mit Valproinsäure stehen, auf die Entwicklung einer Osteoporose zu achten, um gegebenenfalls einzugreifen.

Literatur

1. Sato Y, Kondo I, Ishida S et al.: Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445–449.
2. Guo CY, Ronen MG, Atkinson SA: Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141–1147.
3. Heller HJ: Anticonvulsant-induced bone disease. A plea for monitoring

and treatment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1352–1353.

*Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

FAZIT

Bei Patientinnen unter einer antiepileptischen Langzeittherapie mit Valproinsäure oder Diphenylhydantoin sollte an die Entwicklung einer Osteoporose gedacht werden.

74. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

Insulin glargin – Glaskörper-/Retinablutungen, Retinopathien

Der AkdÄ wurden bis zum Sitzungstermin sieben Fälle von Glaskörper- und Retinablutungen unter Insulin glargin berichtet.

Zur besseren Einschätzung des Risikos einer eventuellen Progression von diabetischen Retinopathien wurde deshalb die Ärzteschaft in einer Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt (Aus der UAW-Datenbank: Glaskörper- und Retinablutungen unter Insulin glargin, Dt Ärztebl 99, Heft 13, 29.03.2002, S. A-875) auf diese Problematik hingewiesen und gebeten, entsprechende Beobachtungen zu melden. Seit Veröffentlichung der Bekanntgabe sind der AkdÄ 3 weitere Verdachtsfälle zugegangen (AkdÄ-Nr. 133.526, 133.680, 133.860).

Thioridazin – Plötzlicher Tod unter Kombination mit Fluoxetin

Es wird der Fall einer 35-jährigen Frau berichtet, bei der es unter dieser kombinierten Medikation zum plötzlichen Tod kam. Dies könnte möglicherweise mit dem Auftreten einer QT-Verlängerung bei dieser Kombinationsbehandlung in Verbindung gebracht werden.

Sibutramin – Kardiale UAW

Hierzu wurden 3 Fälle tachykarder Rhythmusstörungen gemeldet. Ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation wird für wahrscheinlich gehalten.

Mirena® (Levonorgestrel-IUP) – Expulsionen, Uterusperforationen

Die Zahl der Perforationen, ektopischen Schwangerschaften und Expulsionen erscheint bei dieser Intrauterin-Spirale erschreckend hoch.

Levofloxacin – Tendopathien, Tendinitiden, Sehnenrupturen

Es liegen überproportional häufig Meldungen über Tendopathien und Sehnenrupturen unter Levofloxacin im Vergleich zu anderen Gyrasehemmern vor. Dies könnte damit in Zusammenhang stehen, dass Levofloxacin praktisch in der doppelten Dosis wie Ofloxacin gegeben wird, insbesondere auch bei Atemwegsinfektionen.

Ein entsprechender Artikel zu diesem Thema erschien bereits in der letzten Ausgabe der AVP (Fluorochinolone: Entzündungen und Rupturen der Achillessehnen. AVP 1/2002, S. 12–13).

Diclofenac und Dexamethason, i. m.-Kombination – Letale Fasciitis necroticans

Es wird über den Fall (AkdÄ-Nr. 131.516) einer letalen Fasciitis necroticans berichtet (siehe Beitrag in diesem Heft). Die Zusammenhänge sind lange bekannt. Die AkdÄ warnte mit einer Bekanntgabe im Jahr 1995. Zu beanstanden ist die i. m.-Gabe von NSAR, weil sie angesichts der Pharmakokinetik dieser Substanzen sinnlos ist und den Wirkungseintritt lediglich um ca. 30 Minuten beschleunigt.

Hö

Anaphylaktische Reaktion auf Celecoxib

Es wird über eine 55-jährige Patientin berichtet, die direkt nach der Einnahme von Celecoxib (Celebrex®) einen Blutdruckabfall, Atemnot, Juckreiz und eine Urtikaria entwickelte. Die Patientin hatte zuvor das Medikament wegen einer anderen Erkrankung genommen und klaglos vertragen.

Auch in der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ des deutschen

UAW-Spontanerfassungssystems sind einige Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen unter COX-2-Hemmern registriert.

Literatur

Levy MB, Fink JN: Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Astma Immunol* 2001; 87: 72–73.

Hö

Letale Fasciitis necroticans nach gleichzeitiger i. m.-Injektion von Diclofenac und Dexamethason

Ein 63-jähriger Patient erhält wegen HWS-Beschwerden eine intramuskuläre Injektion von Diclofenac 75 mg (Monoflam®SF) und Dexamethason 4 mg (Dexaflam®N Lichtenstein). Drei Tage später stellt er sich wegen zunehmender Schmerzen im Glutealbereich, der Injektionsstelle, in einer chirurgischen Ambulanz vor. Dort verschlechtert sich sein Allgemeinzustand dramatisch, sodass er unter der Verdachtsdiagnose einer nekrotisierenden Fasciitis operativ versorgt werden muss. Nach weiterer Nekroseausbreitung über den gesamten Oberschenkel, Teile des Unterschenkels, Leiste und Genitalien kommt es schließlich zum septischen Schock mit Multiorganversagen, das nicht beherrscht werden kann.

Die Fasciitis necroticans ist eine lebensbedrohliche Weichteilinfektion, die durch sich foudroyant ausbreitende Nekrosen der betroffenen Faszien gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine bakterielle Infektion, die alle Fasziensstrukturen des Körpers betreffen kann. Die am häufigsten isolierten Erreger sind Gruppe-A-Streptokokken.

Die Erkrankung geht zunächst mit starken Schmerzen einher, die später durch Zerstörung der Neurone nachlassen. Klinisch beginnt die Erkrankung mit einem Erythem und einem über dieses hinausreichenden massiven Ödem. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten und verläuft oft tödlich. Häufig geht ein Bagatelltrauma (Insektenstiche,

Schürfungen oder Stich durch eine Injektionsnadel) voraus. Die Symptome treten dann üblicherweise mit einer Verzögerung von 2 bis 3 Tagen auf.

Medikamente, wie z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Infliximab, Simvastatin, Lansoprazol oder Heparin, werden als Auslöser mit der Erkrankung in Verbindung gebracht. Der AkdÄ wurden in den letzten Jahren mehrere Berichte von nekrotisierenden Fasciitiden gemeldet, häufig mit der Entwicklung einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen. In den meisten Fällen stand diese UAW in Zusammenhang mit der intravenösen bzw. intramuskulären Applikation von NSAID (Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen). Der amerikanischen Arzneimittelbehörde wurden allein in den 90er Jahren insgesamt 33 Fälle einer Fasciitis necroticans gemeldet, wovon 10 einen tödlichen Ausgang nahmen.

Für die Pathogenese einer nekrotisierenden Fasciitis in dem beschriebenen Fall spielen offenbar zwei Ursachen, die sich in ihrer Wirkung addieren, eine wichtige Rolle: die Injektion als möglicher Transportweg für die Keime und die injizierte Substanz, z. B. Diclofenac. Das zusätzlich applizierte Glukokortikoid Dexamethason könnte die schnelle Ausbreitung der Infektion weiter begünstigt haben.

Maximale Plasmaspiegel von Diclofenac werden nach i. m.-Applikation innerhalb von 10–20 min erreicht, bei rektaler

Applikation innerhalb von 30 min, bei oraler Gabe nach ca. 2 h. Deshalb ist bei i. m.-Verabreichung kein wesentlicher Vorteil zu erwarten, insbesondere bei der Behandlung bereits länger bestehender Symptome, wie in diesem Fall des HWS-Syndroms. Eine i. m.-Applikation nichtsteroidaler Antiphlogistika allein oder gleichzeitig mit Glukokortikoiden ist angesichts des nicht vorhandenen therapeutischen Vorteils und des schwerwiegenden Risikos nicht anzuraten.

Hinweis

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

*Dr. med. Patricia Krüth,
Dr. med. Gabriele Böhmer,
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Abteilung Klinische Pharmakologie,
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Straße 45,
72076 Tübingen*

FAZIT

Wir raten von intramuskulären Applikationen nichtsteroidaler Antiphlogistika allein oder zusammen mit Glukokortikoiden dringend ab, da sie keine Vorteile, aber schwere Risiken bringen.

Risiko gastrointestinaler Blutungen bei selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern

Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) sind potente und im Vergleich zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva nebenwirkungsärmere Substanzen. SSRI führen auch zu einer Reduktion der Aufnahme von Serotonin durch Thrombozyten. Dies könnte zu einer Hemmung der Thrombozyten-

funktion und zu einer erhöhten Rate von Blutungskomplikationen führen.

In Kanada wurde deshalb eine retrospektive Studie in einer populationsbezogenen Datenbank durchgeführt. Diese Datenbank umfasst 317.824 ältere Menschen, die zwischen 1992 und 1998 ein

Antidepressivum einnahmen. Es wurden nur Patienten im Alter von über 65 Jahren ausgewertet. Die eingenommenen Antidepressiva wurden dahingehend eingeteilt, ob sie die Serotoninwiederaufnahme gering, mittelstark oder ausgeprägt hemmen. Insgesamt wurden 974 gastrointestinale Blutungen erfasst,

die zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Nach Korrektur für zunehmendes Alter, vorausgegangene gastrointestinale Blutungen und Einnahme von Medikamenten, die zu gastrointestinalen Blutungen führen können (nichtsteroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure), fand sich ein 10,7%iger Anstieg der Blutungsrate mit zunehmender Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Die größten Unterschiede fanden sich für Patienten im Alter über 80 Jahre und solche, die bereits früher eine gastrointestinale Blutung erlitten hatten. Die hier gewonnenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass möglicherweise potente selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer zu einer Zunahme von gastro-

intestinalen Blutungen führen können, insbesondere bei Patienten, die bereits eine solche erlitten haben. Der Wert der vorliegenden Studie wird allerdings dadurch deutlich eingeschränkt, dass keine Vergleichsdaten aus einer Kontrollgruppe vorliegen, die nicht mit SSRI behandelt wurde.

Literatur

van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI: Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *Brit Med J* 2001; 323: 655–658.

*Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

FAZIT

Bei älteren Menschen mit vorausgegangener gastrointestinaler Blutung kann es unter Einnahme von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) zur Behandlung einer Depression zu einer geringfügigen Risikoerhöhung gastrointestinaler Blutungen kommen. Diese Patienten benötigen einen wirksamen Schutz der Magenschleimhaut.

Guillain-Barré-Syndrom nach Hepatitis B-Impfung

Ein 36-jähriger Arzt, der zu Beginn der 90er Jahre gegen Hepatitis B geimpft worden war, erhielt im März 1997 eine Auffrischimpfung. In der Folgezeit entwickelte sich das Vollbild einer Polyradikuloneuritis mit Rückenmarksbeteiligung, der der Patient schließlich erlag. Die Autoren unterstellen aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhangs, dass die Auffrischimpfung gegen Hepatitis B der immunogene Stimulus war, der die Polyradikuloneuropathie auslöste.

Es ist lange bekannt, dass Impfungen in extrem seltenen Fällen zu einer Polyradikuloneuritis Guillain-Barré führen können. Ohne allen Zweifel aber ist für Angehörige der Medizinberufe der Schutz, den eine Hepatitis B-Impfung bietet, höher einzuschätzen als das potenzielle Risiko dieser Impfreaktion.

Literatur

Sindern E, Schröder JM, Krismann M, Malin JP: Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2001; 186: 81–85.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen

Interaktion von Methadon und Ciprofloxacin

Schwedische Autoren berichten von einer 42-jährigen Frau, die über einen Zeitraum von sechs Jahren wegen einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion mit 140 mg Methadon am Tag erfolgreich behandelt wurde. Sie wurde im Rahmen einer Urosepsis in eine Innere Abteilung aufgenommen. Zwei Tage nachdem sie mit Ciprofloxacin 2 x 750 mg behandelt worden war, wurde sie verwirrt und zeigte deutliche Sedierungszeichen. Das Antibiotikum wurde abgesetzt und durch Cotrimoxazol ersetzt. Die Patientin erholte sich innerhalb von 48 Stunden.

Ursache der Interaktion ist vermutlich, dass Ciprofloxacin die CYP1A2- und CYP3A4-Aktivität hemmt. Es handelt sich hierbei um zwei wichtige Isozyme von Cytochrom P450, die auch beim Metabolismus von Methadon eine wichtige Rolle spielen. Die Verwirrtheit ließe sich allerdings auch allein durch das Ciprofloxacin erklären, eine Fluorochinolon-Nebenwirkung, auf die die AkdÄ wiederholt hingewiesen hat.

Literatur

Herrlin K et al.: Methadone, ciprofloxacin and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 365: 2069–2070.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen

Vorsicht vor Arzneimittelwechselwirkungen nach Johanniskraut

Johanniskrautextrakte (*Hypericum perforatum*) werden häufig bei leichten bis mittelschweren Depressionen eingesetzt. In den USA und Australien sind sie als Nahrungsmittelzusätze zugelassen. In unseren Supermärkten stehen Regale voller Zubereitungen, die Johanniskraut oder seine Extrakte enthalten. Hierin befindet sich eine Vielzahl von Inhaltsstoffen. Die Zusammensetzung variiert in Abhängigkeit von den verwendeten Pflanzen, den Wachstumsbedingungen, sowie den Extraktionsmethoden und der pharmazeutischen Aufbereitung. Der für die Wirkung wichtigste Bestandteil soll Hyperforin sein.

Hyperforin hemmt indirekt die Wiederaufnahme verschiedener Neurotransmitter (u.a. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat). Wechselwirkungen können mit Medikamenten auftreten, die einen ähnlichen Angriffsort haben. Zum Beispiel kann die Kombination von Johanniskraut und Serotoninwiederaufnahmehemmern ein Serotonin-Syndrom hervorrufen. Hyperforin induziert das für den Arzneimittelstoffwechsel wichtige Enzym Cytochrom P450 3A4. Dies kann zur Wirkungsminderung von Arzneimitteln führen, die über diesen Stoffwechselweg abgebaut werden. Ein Teil der Wechselwirkungen beruht möglicherweise auf

der vermehrten Bildung von P-Glykoprotein, einem wichtigen Transportprotein für Arzneimittel. Die Tabelle zeigt bekannte Arzneimittelwechselwirkungen von Johanniskrautextrakten und mögliche Auswirkungen auf den Patienten. Für eine große Anzahl weiterer Arzneimittel, die über die genannten Stoffwechselwege abgebaut werden, liegen keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Johanniskraut vor.

Literatur

1. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA: St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001; 22, 6: 292–297.
2. Ernst E: The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136: 42–53.
3. Nathan PJ: *Hypericum perforatum* (St John's wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001; 15, 1: 47–54.
4. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M et al.: Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences* 1998; 63, 6: 499–510.

*Christoph Schroeder,
PD Dr. med. Jens Jordan
Zentrum für Herz-Kreislaufforschung,
Franz-Volhard-Klinik,
Medizinische Fakultät der Charité,
Campus Buch
Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin*

FAZIT

Johanniskraut wird häufig zur Behandlung von Depressionen eingesetzt. Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten sind möglich und aufgrund der fehlenden Standardisierung von Johanniskrautextrakten schwer vorhersehbar. Es ist schwer zu verantworten, Johanniskraut und seine Extrakte in Supermärkten feilzubieten. Bei der Vielzahl der Wechselwirkungen sollte der Arzt öfter fragen, ob Johanniskraut eingenommen wird.

Tabelle 1: Bekannte Arzneimittelwechselwirkungen von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Vermuteter Mechanismus	Medikation	Mögliche Wechselwirkung
Synergistische Hemmung der Serotonin-Aufnahme	Nefazodon	Serotonin-Syndrom (Agitiertheit, Hyperthermie, Tachykardie, neuromuskuläre Störungen)
	Sertralin	Serotonin-Syndrom
	Paroxetin	Lethargie, Inkohärenz
Induktion von CYP3A4 und P-Glykoprotein	Ciclosporin	Abstoßungsreaktion
	Indinavir	Abschwächung der antiretroviralen Wirkung
Induktion von CYP3A4	Orale Kontrazeptiva	Blutungen, Schwangerschaft
	Theophyllin	Verschlechterung einer asthmoiden Symptomatik
	Phenprocoumon/Warfarin	Abschwächung der Antikoagulation
	Amitriptylin	Minderung der antidepressiven Wirkung
Induktion von P-Glykoprotein	Digoxin	Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Atypische Neuroleptika – Die Qual der Wahl

Leseranfrage

Ein praktischer Arzt fragt:
Patienten mit Psychosen tragen immer wieder den Wunsch an mich heran, auf eines der neueren, besseren Neuroleptika eingestellt zu werden. Diese möchte ich ihnen nicht verweigern, weil sie weniger Nebenwirkungen haben, vor allem langfristig seltener extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) verursachen sollen. Ihr höherer Preis stellt in der Praxis kein Problem dar, weil sie als Praxisbesonderheit (Symbolziffer 9915) schon direkt bei der Quartalsabrechnung berücksichtigt werden. Oft haben die Patienten auch schon irgendein Neuroleptikum von einem Bekannten ausprobiert und finden es „ganz toll“. Als Hausarzt fühle ich mich allerdings fachlich vollkommen überfordert, darüber zu entscheiden, ob ich dem Patienten besser Quetiapin (Seroquel®), Risperidon (Risperdal®), Clozapin (Leponex®) oder Olanzapin (Zyprexa®) verordnen soll. Auch volkswirtschaftlich gesehen sollen die neuen Neuroleptika trotz ihrer höheren direkten Kosten insgesamt wesentlich billiger sein als die alten Neuroleptika (8.000 US-\$ pro Patient und Jahr, Saskatchewan-Studie).

Antwort

Der hausärztliche Kollege spricht die schwierige Frage der Differenzialindikation neuerer atypischer Neuroleptika an. Der große Vorteil der neueren Atypika liegt in der besseren Verträglichkeit, da extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPMS) deutlich weniger oder manchmal gar nicht mehr auftreten, wie schon der Frager feststellt. Bei der Auswahl der verschiedenen Präparate muss zunächst bedacht werden, dass Clozapin (Leponex®) als Prototyp der atypischen Neuroleptika eine Sonderstellung einnimmt. Aufgrund des besonderen Agranulozytoserisikos darf Clozapin nur bei therapieresistenter Schizophrenie oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen unter der Auflage von monatlichen Blutbildkontrollen verordnet werden. Bei den übrigen Präparaten ist nicht wirklich gesichert, ob sie unterschiedlich wirksam sind. Deshalb wird vielfach nach dem Nebenwirkungsprofil verordnet. Olanzapin (Zyprexa®) hat vermutlich ebenso wie Clozapin ein Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (siehe auch AkdÄ-Mitteilung „Olanzapin: hyperosmolares Coma diabeticum, Rhabdomyolyse, Niereninsuffizienz. Dt

Ärztebl 2002; 99, 11: A-741) oder solchen Patienten, die eine Gewichtszunahme vermeiden wollen. Risperidon (Risperdal®) kann gelegentlich den Blutdruck senken und führt bei höheren Dosen (≥ 6 mg/d) doch zu EPMS. Amisulprid (Solian®) kann zu endokrinen Störungen führen. Quetiapin (Seroquel®) muss langsam eindosiert werden, kann aber trotzdem zur Sedierung führen. Aufgrund individuellen Ansprechens sollten in jedem Fall Vorerfahrungen, die der Patient mit einzelnen Präparaten gemacht hat, berücksichtigt werden. Deshalb ist Rücksprache mit vorbehandelnden Kliniken oder Nervenärzten dringend anzuraten. Eine Erstbehandlung eines Patienten sollte ebenfalls mit einem Facharzt abgesprochen sein.

*Prof. Dr. med. Lutz G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8,
55131 Mainz*

Die preisgünstige Verordnung

Norfloxacin

Norfloxacin gehört zu den so genannten Harnwegs-Fluorochinolonen. Nach Ablauf des Patentschutzes im Jahr 1999 sind zusätzlich eine Reihe von Norfloxacin-Generika auf den Markt gekommen, die teilweise hohe Zuwachsraten aufweisen. Das Gesamtverordnungsvolumen des Wirkstoffes hat nach dem Arzneiverordnungs-Report 2001 von 2,6 Mio. DDD im Jahr 1999 auf 3,6 Mio. DDD im Jahr 2000 (+ 38,5 %) zugenommen.

Norfloxacin Filmtabletten, 400 mg, 10 Stück

Präparat	Packungspreis
Norflox-1A Pharma Filmtabletten	9,96
Norfloxacin AbZ 400 mg Filmtabletten	9,96
Norfloxacin-acis 400 mg Filmtabletten	9,96
Norfloxacin AL 400 mg Filmtabletten	10,29
Norflohexal 400 mg Filmtabletten	10,35
Norflosal Filmtabletten	10,35
Norflox 400 v.ct Filmtabletten	10,35
Norfloxacin Heumann 400 mg Filmtabletten	10,35
Norfloxacin-ratiopharm 400 mg Filmtabletten	10,35
Norflox-Uropharm 400 mg Filmtabletten	10,36
Bactracid Filmtabletten	10,39
Firin Filmtabletten	10,39
Norflox-AZU Filmtabletten	10,39
Norflox-Puren Filmtabletten	10,39
Norfloxacin STADA 400 mg Filmtabletten	10,39
Barazan Filmtabletten	17,95

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 01.08.2002); alle Preisangaben in Euro.

Topische Kortikosteroide bei akuter Sinusitis

Die akute Sinusitis zeigt eine nicht geringe Spontanheilungsrate. Patienten mit einem entsprechend schweren Krankheitsbild einer akuten purulenten Nasennebenhöhlenentzündung (starke Schmerzsymptomatik, Fieber, eitriges Nasensekret) erhalten neben symptomatischen Behandlungsmaßnahmen (abschwellende Nasentropfen oder Kochsalzlösung, ggf. Analgetikum) ein Antibiotikum. Akute eitrig-Exazerbationen bei Patienten mit bekannter chronischer Sinusitis werden stets antibiotisch behandelt.

In einer im vergangenen Jahr erschienenen Arbeit (1) wurde über eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Wertigkeit eines zusätzlich neben abschwellenden Nasentropfen und einem Antibiotikum verabreichten topischen Steroids in der Behandlung akuter Rhinosinuitiden bei Patienten mit bekannter chronischer oder rezidivierender Sinusitis berichtet. Die Studie konnte den Nutzen der intranasalen Steroidgabe* als adju-

vante Therapie zur abschwellenden und antibiotischen Behandlung bei der akuten Sinusitis bei Patienten mit rezidivierender chronischer Sinusitis belegen. Diese Daten stützen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls den Effekt einer topischen Steroidanwendung als adjuvante Therapie nachweisen konnten. Hierbei spielen offensichtlich die antiödematösen und stark entzündungshemmenden Wirkungen der Steroide durch Verminderung der Synthese und Freisetzung einer Reihe von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, die bei einer Sinusitis heraufreguliert sind, eine wichtige Rolle. Weitere Studien sind erforderlich, um Faktoren wie Therapiedauer u. a. zu untersuchen.

Literatur

1. Dolor RJ et al.: Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. JAMA 2001, 286: 3097–3105.

Weitere Literatur beim Verfasser.

*Dr. med. H. Luckhaupt
Hals-Nasen-Ohren-Klinik
St. Johannes-Hospital
Johannesstraße 9–11, 44137 Dortmund*

FAZIT

Örtlich angewendetes Fluticason* kann bei schweren eitrig-Exazerbationen zusätzlich zur Antibiotikatherapie nützlich sein.

* In Deutschland ist Fluticason als Flutide Nasetten® im Handel. Es gibt aber auch andere Glukokortikoid-haltige Nasensprays, die billiger sind (Budesonid- und Dexamethason-Nasensprays). Für alle gilt, dass sie bisher nicht zur (unterstützenden) Therapie der akuten Sinusitis zugelassen sind.

Zink-Nasenspray hilft nicht bei Virusinfektionen der oberen Luftwege („Erkältung“)

Da wiederholt der Gedanke aufgekommen war, dass Zink in der Behandlung der „Erkältung“ von Nutzen sei, wurde jetzt von einer amerikanischen Arbeitsgruppe der Versuch unternommen, ob vielleicht eine Zink-Sulfatlösung, in die Nasenlöcher gesprayed, etwas bewirken könne. Untersucht wurden (randomisiert) 160 Patienten, die in den letzten 24 Stunden mit entsprechenden Symptomen erkrankt waren. Ein unterschiedlicher Krankheitsverlauf bei Verum- und Placebogruppe konnte nicht gezeigt werden.

Hierzu ist anzumerken, dass wir auch die orale Gabe von Zink in unseren Therapieempfehlungen „Atemwegsinfektionen“ nicht empfehlen. Auch weisen wir darauf hin, dass Zink außer bei seltenen nachgewiesenen Mangelzuständen nicht indiziert ist (AVP 3/2001, S. 20).

Literatur

Belongia EA et al.: A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. Am J Med 2001; 111: 103–108.

Hö

Hormonersatztherapie: Fragwürdige Auswertung der HERS-Studie nach „Quality of Life“-Parametern

HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) ist die bisher einzige Interventionsstudie mit klinischen Endpunkten zur Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen durch Hormonsubstitutionstherapie (HST): Unter randomisierter, doppelblinder Behandlung von 2.763 postmenopausalen Frauen im Durchschnittsalter von 67 Jahren mit konjugierten equinen Estrogenen kombiniert mit dem Gestagen Medroxyprogesteronacetat oder Placebo wurde nach vier Jahren kein protektiver Hormoneffekt festgestellt. Im 1. Jahr stieg unter HST die Rate von Herzinfarkten sogar signifikant an, die Häufigkeit venöser Thrombosen war insgesamt dreifach erhöht, und das Risiko für Gallenblasenerkrankungen nahm um 40% zu (1). Zahlreiche Kommentare sowie auch weitere Auswertungen sind mittlerweile publiziert worden. Weitgehend besteht Konsens, dass derzeit eine Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mittels einer HST nicht durchgeführt werden soll bzw. bei Frauen mit erhöhtem Risiko die in HERS verwendete HST nicht empfohlen werden kann.

In einer kürzlich publizierten sekundären Auswertung dieser Studie wurde nun festgestellt, dass bei den Frauen, die vor Beginn der Studie Hitzewallungen zeigten, unter dreijähriger HST eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung des Wohlbefindens sowie eine Verringerung von depressiven Symptomen festgestellt wurden, während bestimmte andere so genannte „Quality of Life“ (QL)-Parameter wie physische Aktivität, Vitalität und das Verhältnis Antriebs/Erschöpfbarkeit bei den Frauen unter HST und ohne Hitzewallungen signifikant abnahmen (2).

Die Publikation sowie auch ein Editorial zu dieser Auswertung (3) vermitteln insgesamt den Eindruck, dass eine HST generell QL-Parameter negativ beeinflussen kann. Diese Feststellung hat Missinterpretationen und fälschliche Extrapolation der Daten zur Folge, auch in den Medien, vor allem in den USA mit Schlagzeilen wie „HST benefits questioned“ und „HRT may not lessen effects of menopause“.

Die Auswertung und Ergebnisse müssen jedoch in der Tat sehr kritisch bewertet werden: In gezielten Studien wurden unter HST depressive Symptome nicht gebessert; der Nutzen liegt bekanntlich in anderen Bereichen. Nur 17% der Frauen hatten Hitzewallungen; Leitsymptom des Estrogenmangels von Frauen im Alter von durchschnittlich 67 Jahren sind die vaginalen und urologischen Beschwerden oder auch eine Osteoporose. Während für letztere Alternativen bestehen, sind die typischen urogenitalen Beschwerden nur mit einer HST wirksam zu behandeln. Man hätte somit danach, und nicht nach Hitzewallungen, stratifizieren müssen. Äußerst fraglich ist, ob bei Frauen nach Herzinfarkt mit unter der Studie weiteren einschneidenden Problemen wie Venenthrombosen, Gallenerkrankungen oder gar Reinfarkt QL-Parameter überhaupt valide erfasst werden können. Die Autoren stellen selbst fest, dass für die Frauen mit Diabetes, Hypertonie, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz u. a. während dieser Studie eine starke Verringerung der QL-Parameter gemessen wurde, ohne dass dies jedoch in der Aussage hinsichtlich der HST-Wirkung berücksichtigt wurde. Fraglich ist immer eine Sekundärauswertung nach Parametern, die nicht Zielvariablen einer Studie sind.

Literatur

1. Hulley S et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
2. Hlatky MA et al.: Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA* 2002; 287: 591–597.
3. Rexrode KM, Manson JE: Editorial: Postmenopausal hormone therapy and quality of life – no cause for celebration. *JAMA* 2002; 287: 641–642.

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

FAZIT

Die hier kommentierte Publikation und das oberflächliche, zu sehr verallgemeinernde Editorial dazu sind ein Beispiel dafür, wie man mit fragwürdigen Sekundärauswertungen von Studien mit ganz anderen Zielen Ergebnisse generieren kann, die insbesondere auch in den Laienmedien falsch interpretiert werden und zu einer allgemeinen Verunsicherung führen. Gute Zeitschriften sollten solche Daten nicht publizieren oder kritischer kommentieren. Bei der Bedeutung, die „Quality of Life-Parameter“ auch für therapeutische Entscheidungen haben können, sollten auch diesbezüglich nur gezielte Studien in dafür geeigneten Kollektiven durchgeführt werden.

Fludrocortison ungeeignet zur Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms

Das chronische Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome) ist eine Erkrankung unklarer Genese, die vorwiegend bei jüngeren Menschen auftritt und Lebensqualität sowie Leistungsfähigkeit einschränkt. Betroffene weisen überzufällig häufig vasovagale Reaktionen und orthostatische Tachykardien (POTS, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome) auf.

Rowe und Mitarbeiter testeten die Hypothese, dass eine Behandlung der orthostatischen Dysregulation zu einer Besserung der Symptome des chronischen Müdigkeitssyndroms führt (1). In

einer doppelblinden randomisierten Studie wurden an chronischem Müdigkeitssyndrom Erkrankte mit einer pathologischen Kipptischuntersuchung bei Studieneintritt für neun Wochen mit Placebo oder mit 0,1 mg pro Tag des Mineralokortikoids Fludrocortison (Astonin®H) behandelt. Orthostatische Beschwerden im Alltag waren kein notwendiges Einschlusskriterium. Eine klinisch bedeutsame Besserung der Symptomatik bei Behandlung mit Fludrocortison konnte nicht nachgewiesen werden. Die orthostatische Toleranz bei der Kipptischuntersuchung besserte sich nicht.

Literatur

Rowe PC, Calkins H, DeBusk K et al.: Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 52–59.

PD Dr. med. Jens Jordan
Franz-Volhard-Klinik
Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin

FAZIT

Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrome und einer pathologischen Reaktion bei der Kipptischuntersuchung profitieren nicht von einer routinemäßigen Behandlung mit Fludrocortison.

... was uns sonst noch auffiel

Was hat Scheibenbrot mit Antidepressiva zu tun?

Diese Frage werden sich auch die Leser eines medizinischen Artikels gestellt haben, der in einem Supplementband die Ergebnisse eines Symposiums zu dem Antidepressivum Venlafaxin (Trevilor®) zusammenfasste, das von der Firma Wyeth veranstaltet wurde. Der letzte Satz dieses Artikels betonte, dass das von Wyeth hergestellte Venlafaxin „die beste Sache seit Scheibenbrot sei“.

Mit der Entstehungsgeschichte dieser Arbeit, einem Paradebeispiel für „Ghostwriter-Artikel“, beschäftigte sich die englische Zeitschrift „The Guardian“ in ihrer Ausgabe vom 7. Februar 2002 (1). Dr. D. H., Direktor einer Abteilung für psychologische Medizin in Wales, wurde von einem Psychiater der Universität von Toronto eingeladen, anlässlich eines Symposiums zu Venlafaxin einen Vortrag zu halten und einen Artikel über Venlafaxin zu verfassen. Nach diesem Symposium erhielten Dr. D. H. und sein Kollege Dr. R. T. eine E-Mail mit einem ersten Entwurf ihres Artikels über Venlafaxin, der von einem professionellen

Schreiber einer kommerziellen medizinischen Agentur erstellt worden war und in dem Supplementband zum Symposium erscheinen sollte. Die Mediziner aus Wales wurden gebeten, alle ihnen notwendig erscheinenden Änderungen vorzunehmen. Dr. H. und Dr. T. nahmen einige Änderungen vor und betonten, dass die Aussage von Wyeth – Venlafaxin kann im Unterschied zu anderen Antidepressiva Patienten mit Depression heilen – durch Studien mit ähnlichen Antidepressiva wie z. B. Mirtazapin (Remergil®) nicht gestützt wird und im Gegenteil Antidepressiva bei einigen Patienten die Depression verstärken und sogar die Suizidgefährdung erhöhen können. Als die endgültige Fassung des Manuskripts Dr. H. und Dr. T. per Post erreichte, waren wesentliche Änderungen von dem Ghostwriter vorgenommen und der Satz „Venlafaxin induziert komplette Remissionen bei einer großen Zahl von Patienten“ hinzugefügt worden. Dr. H. protestierte scharf gegen diese Formulierung und veranlasste, dass er nicht mehr als Autor des Artikels genannt wurde. Er

vermutete, dass für diese pro-Wyeth-Version der Psychiater der Universität in Toronto, der das Symposium organisiert hatte, verantwortlich war.

Wyeth hatte bereits früher durch derartige Publikationen über ihre Produkte Aufsehen erregt. Der Lancet hatte 1999 in einem Feature über bezahlte Ghostwriter-Artikel berichtet, in denen eine Behandlung mit dem von Wyeth hergestellten Appetitzügler Dexfenfluramin (Isomeride®) propagiert und die unter dem Namen prominenter Wissenschaftler in medizinischen Zeitschriften veröffentlicht wurden (2). Dexfenfluramin wurde 1997 wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen an den Herzklappen (s. Arzneimittelbrief 1998; 32: 87) vom Markt genommen.

Bereits früher war Dr. H. von einer für Pierre Fabre Pharma arbeitenden Agentur kontaktiert und eingeladen worden, auf einem von Fabre gesponserten Symposium des „European College of Neuropsychopharmacology“ im September

1999 zu dem neuen Antidepressivum Milnacipran (in Deutschland nicht zugelassen) zu sprechen und eine Arbeit über seinen Vortrag zu verfassen. Die Vorträge des Symposiums sollten in einem Supplementband der Zeitschrift „International Journal of Psychiatry in Clinical Practice“ erscheinen. Die Agentur schlug vor, um die Arbeitsbelastung für Dr. H. auf ein Minimum zu reduzieren, eine erste Fassung von einem Ghostwriter basierend auf früheren Publikationen von Dr. H. vorzubereiten. Dr. H. lehnte dies ab und schickte eine eigene Fassung an die Agentur. Einen Monat später teilte die Agentur Dr. H. mit, dass sein Artikel leider etwas verändert werden müsste, da „ein oder zwei Punkte in dem Manuskript nicht ausreichend hervorgehoben sind“. Die Agentur hatte deshalb entschieden, den Artikel von Dr. H. separat in dem Supplementband zu veröffentlichen. Der Artikel des Ghostwriters, der

laut Agentur die „wesentlichen kommerziellen Punkte“ beschrieb, erschien ebenfalls in diesem Heft und als Autor fungierte Prof. S. K., Psychiater an der Universität Wien und Mitherausgeber der zuvor genannten Zeitschrift.

Das „guest-ghost“-Syndrom, d.h. die Berücksichtigung von Autoren, deren Beitrag zu einer Arbeit nicht ausreicht, um eine Autorenschaft zu rechtfertigen, ist ein zunehmendes Phänomen (3). Eine 1998 publizierte Analyse von insgesamt 809 Artikeln, die in „peer-reviewed“-Zeitschriften erschienen waren, ergab, dass 159 Artikel (19%) Ehrenautoren oder Ghostwriter hatten (4) und somit die klaren Vorgaben für eine Autorenschaft in medizinischen Artikeln missachtet wurden (5). Unsere Erwartung, dass die Autoren medizinischer Artikel wesentliche Ergebnisse der Arbeit beigesteuert, den Artikel selber verfasst haben

und für deren Inhalt verantwortlich sind, erweist sich leider immer häufiger als Illusion.

Literatur

1. Boseley S: The Guardian, Thursday February 7, 2002.
2. Larkin M: Lancet 1999; 354: 136.
3. Bodenheimer T: N Engl J Med 2000; 342: 1539.
4. Flanagan A et al.: JAMA 1998; 280: 222.
5. Davidoff F et al.: Lancet 2001; 358: 854.

*Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
HELIOS Klinikum Berlin
Robert-Rössle-Klinik
Abt. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin*

Hic Rhodos, hic salta

UFT^{ORAL} ist ein kürzlich für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassenes, oral zu verabreichendes Zytostatikum. Es enthält im Verhältnis 4:1 *Uracil*, einen Inhibitor eines Schlüsselenzyms des 5-Fluorouracil(5-FU)-Abbaus (Dihydropyrimidin-dehydrogenase), und *Tegafur*; ein Prodrug von 5-FU.

Im Dezember des vergangenen Jahres erreichte deutsche Onkologen eine Einladung von Bristol-Myers Squibb, an einem Einführungssymposium für UFT^{ORAL} teilzunehmen, das Ende Februar 2002 in dem Convention Center Marika Capsis 2000 stattfinden sollte. Dieses Kongresszentrum ist an das Sofitel Capos Hotel Rhodos angeschlossen. Die Organisation der Reise, einschließlich der „so angenehm wie möglich“ gestalteten Anreise mit zwei gecharterten Flugzeugen von Frankfurt bzw. München, wurde natürlich von einer von Bristol-Myers Squibb beauftragten Firma übernommen. Die Einladung beinhaltete eine 3-tägige Reise nach Rhodos, die neben dem halbtägigen Launch-Symposium für UFT^{ORAL} genügend Zeit ließ, die

bedeutende Rolle von Rhodos in der ägäischen Kultur des Altertums zu würdigen. Wer neben dem kulturellen Hochgenuss auf einen Erkenntnisgewinn durch eine Fortbildungsveranstaltung auf hohem Niveau mit internationalen Referenten hoffte, wurde allerdings enttäuscht. Das Programm unter dem Vorsitz eines deutschen Lehrstuhlinhabers für Hämatologie und Onkologie mit ausschließlich deutschen Referenten, u.a. aus Recklinghausen, Essen, Braunschweig und Halle, widmete sich vorwiegend Themen, die Marketinginteressen des Veranstalters widerspiegeln wie z.B. „Neueste Entwicklungen in der Onkologie – die Pipeline von Bristol-Myers Squibb“ oder „UFT^{ORAL} in der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms“. Ein weiterer Beitrag beschäftigte sich mit der „Rolle des Patienten in der Therapie des kolorektalen Karzinoms“.

Wir wissen leider nicht, ob auch für Patienten Plätze in den Chartermaschinen reserviert wurden und ob das heikle Thema – Information der Patienten über derartige luxuriöse Launch-Symposien und daraus resultierende Kosten – ange-

sprochen wurde. Der ARZNEIMITTELBRIEF ist kürzlich ausführlich auf die Gefahren der Produktförderung durch Geschenke, wie z.B. Einladungen zu produktbezogenen Luxus-Symposien, eingegangen (s. AMB 2000; 34: 1–3). Irritierend im Zusammenhang mit der Veranstaltung auf Rhodos ist weniger das Verhalten von Bristol-Myers Squibb, den als Launch-Symposium getarnten Ausflug ins Ägäische Meer zu veranstalten als vielmehr die Tatsache, dass sich auch im Jahre 2002 ausreichend Onkologen bereit erklären, an derartigen „Fortbildungen“ teilzunehmen und hierfür zwei Charterflugzeuge benötigt werden. Hoffentlich hatten die kunstinteressierten Onkologen bei der Vorbereitung ihrer Reise nach Rhodos auch Gelegenheit, sich mit der von rhodischen Bildhauern geschaffenen berühmten Marmorgruppe *Laokoon* zu beschäftigen. Falls ja, sollten sie in Zukunft den Ruf von Laokoon an die trojanischen Anführer im trojanischen Krieg besser beherzigen: „Was es auch ist, ich fürchte die Danaer auch dann, wenn sie Geschenke bringen“.

Hö