

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. Taden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
Dr. med. Monika Schutte; Rita Bartscherer;
Eva Besche, PTA

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Einfluss kritischer Pharma-Bulletins auf die Arzneimittelgesetzgebung der EU Seite 2

Therapie aktuell

Kombinationstherapien von Acetylsalicylsäure, Heparin und Clopidogrel? Seite 3
Rituximab, ein neues Therapieprinzip beim Non-Hodgkin-Lymphom Seite 4
Antibiotische Therapie der akuten purulenten Sinusitis Seite 5
Wirksamkeit von Cisplatin und Irinotecan in der Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) Seite 5
Langzeittherapie mit Pravastatin: Ergebnisse der LIPID-Folgestudie Seite 6
Hormonersatztherapie zur Prävention von Ulcus cruris und Druckulzera bei Frauen Seite 7
Behandlung des Morbus Bechterew mit Etanercept Seite 8

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Nutzen von Galantamin (Reminyl®) in der Therapie von vaskulärer und gemischter Demenz Seite 9
Nateglinid (Starlix®) Seite 10
Gatifloxacin (Bonoq®) Seite 11

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gewichtszunahme und Diabetes unter der Behandlung mit Psychopharmaka Seite 12
Chinin-assoziierte hämolytisch-urämische Syndrome Seite 14
Wie häufig sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Krankenhausaufnahme feststellbar? Seite 15
Ibuprofen antagonisiert die Gerinnungshemmung von ASS Seite 15

Die preisgünstige Verordnung

Fluoxetin Seite 16

Zitate

Die Behandlung des Morbus Crohn mit Infliximab (Remicade®) Seite 17
Vitamine zur Infarktprophylaxe – mehr Fragen als Antworten Seite 17

Aus der Praxis – Für die Praxis

Welche CSE-Hemmer-Dosis ist optimal? Seite 18
Partnerbehandlung bei Chlamydien-Adnexitis Seite 18

... was uns sonst noch auffiel

Nutzung der AkdÄ-Informationen: Ein Werbeargument für den modernen Arzt? Seite 19
Thalidomid bei malignem Melanom Seite 19
Genetisch maßgeschneiderte antihypertensive Therapie? Seite 20
Influenza- und Pneumokokken-Impfraten in Deutschland noch unbefriedigend Seite 20
Vorsicht beim Absetzen von Paroxetin Seite 20

Einfluss kritischer Pharma-Bulletins auf die Arzneimittelgesetzgebung der Europäischen Union

Die geplanten Änderungen des Arzneimittelrechts auf der Ebene der Europäischen Union bringen erhebliche Neuerungen mit, die sich nachteilig auf Patienten und Ärzteschaft auswirken. Welches sind die wesentlichen Elemente des Entwurfes? Falls die von der Europäischen Kommission vorgeschlagene Richtlinie umgesetzt wird, kommt es zu einer einfacheren und schnelleren Zulassung von Arzneimitteln, zu verminderter Transparenz der Zulassungsverfahren und Entscheidungsfindungen, zu einer Abschaffung der periodischen Überprüfung (z.B. nach 5 Jahren) von Nutzen und Risiko und zu undurchschaubaren Prozessen bei der Pharmakovigilanz, bei denen der Industrie und den Behörden, nicht jedoch der Ärzteschaft, prioritärer Datenzugang eingeräumt wird. Darüber hinaus waren Erleichterungen der direkten Bewerbung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für bestimmte schwere Erkrankungen bei den Verbrauchern geplant; diese sind jedoch kürzlich im Europaparlament gescheitert. Direkte Laienwerbung, die bisher nur in den USA und in Neuseeland möglich ist, hat gravierende Auswirkungen auf die Gesundheitssysteme, indem durch Manipulation (Werbung ist keine objektive Information) die Kosten in die Höhe getrieben werden und eine Medikalisierung des Alltags gefördert wird. Alles in allem: Interessen der Pharmaindustrie gehen vor, die der Patienten sind nachrangig.

Als Abonnenten dieser Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“, liebe Leserin, lieber Leser, gehören Sie zu einer eher kritischen Gruppe von Mitgestaltern an unserem Gesundheitssystem, deren Einfluss zunehmend größer wird. Auf der kürzlich zu Ende gegangenen Generalversammlung der Interna-

tional Society of Drug Bulletins (ISDB) in Dubrovnik, einem weltweiten Zusammenschluss von pharmakritischen Bulletins, wurden erfolgreiche Aktionen einiger dieser Zeitschriften berichtet, auf Industrielobbies, Behörden und Parlamentarier einzuwirken. Diesen Aktivitäten, die je nach Position und Organisation der entsprechenden Bulletins unterschiedliche Formen aufweisen, kann sich die Redaktion der AVP ohne Vorbehalte anschließen. Der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat gemeinsam mit dem Präsidenten der Berliner Landesärztekammer bereits vor Monaten in direkten Kontakten zu wichtigen EU-Parlamentariern den Einfluss der deutschen Vertragsärzteschaft auf die neue Gesetzgebung geltend gemacht und wird sich nachdrücklich für eine Nachbesserung der vorgelegten EU-Direktive einsetzen, welche sich nach ihrer ersten Lesung im Europaparlament jetzt beim Ministerrat befindet.

Die Resultate dieser Aktionen sind ermutigend. So ist zunächst einmal festzustellen, dass die entsprechenden Verantwortlichen den kritischen Einwänden tatsächlich Gehör schenken und die Bedenken ernst nehmen. Die Stimmen der Industrie, welche die europäische Arzneimittelbehörde EMA auf verschiedensten Ebenen massiv beeinflussen, werden nicht mehr als die einzig maßgeblichen verzeichnet. Entscheidungen wurden zumindest verschoben. Auch die Medien zeigen zunehmendes Interesse, die Äußerungen der kritischen Stimmen abzubilden.

Was kann für künftige Einflussnahme wegweisend sein? Die Pharma-Welt weist nach wie vor geschlossene Strukturen auf. Es besteht wenig Interesse, die eigentli-

chen Betroffenen, die Patienten und ihre Verbündeten, die Ärzte, mit in Entscheidungen einzubeziehen. Die Zeiten des ungezügelter ökonomischen Wachstums sind vorbei, nachdem dieses in den letzten Jahren nur noch durch umfangreiche Kooperationen und Fusionen aufrechterhalten werden konnte. Aber auch diese Möglichkeiten sind zunehmend ausgeschöpft. Neue Tätigkeitsfelder der Industrie sind „Disease awareness“-Kampagnen, die bis hin zum „Erfinden“ neuer Krankheiten oder zumindest arzneitherapeutisch beeinflussbarer Zustände gehen. Zunehmend wird jedoch erkannt und anerkannt, dass die wirklichen Experten u.a. in den Redaktionen von kritischen Pharma-Bulletins und den sie tragenden Organisationen, wie zum Beispiel der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, sitzen. Auch Entscheidungsträger, wie Parlamentarier, wenden sich zunehmend an kritische Fachleute. Qualifizierte Medienberichte basieren häufig auf Stellungnahmen der kritischen Spezialisten. Bei der erfolgreichen Lobby-Arbeit müssen die Spezialisten noch viel lernen, diese Arbeit ist ein diffiziles und für viele aufgrund ihrer eigentlichen klinischen oder wissenschaftlichen Tätigkeit ein ungewohntes Metier.

Sie, verehrte Leserin, verehrter Leser, tragen durch Ihr Abonnement der AVP dazu bei, unsere gemeinsame kritische Stimme zu stärken und sich gegen die täglich auf Sie einprasselnden Werbeaktivitäten der Pharmaindustrie zu immunisieren. Dafür möchten wir Ihnen an dieser Stelle einmal ein herzliches Dankeschön aussprechen.

*Prof. Dr. med. Heiner Berthold
Geschäftsführer
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft*

Kombinationstherapien von Acetylsalicylsäure, Heparin und Clopidogrel?

Die Atherothrombose ist die Hauptursache und die führende Ursache für Invalidität in der industrialisierten Welt. Die Pathophysiologie der Atherothrombose ist gekennzeichnet durch Thrombozytenaktivierung, Thrombozyten-, Leukozyten-, Endothel-Interaktionen sowie Aktivierung der plasmatischen Gerinnung auf der Thrombozytenoberfläche. Insbesondere bei Stent-Patienten wurde vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Grundlagen und der Tatsache, dass Clopidogrel, Acetylsalicylsäure (ASS) sowie Heparin an verschiedenen Stellen in das Geschehen eingreifen, eine Kombinationstherapie gefordert. Die hierzu vorliegenden Studien sollen hier zusammengefasst werden.

H. Caplain (1) konnte an gesunden Probanden zeigen, dass unter einer Kombinationstherapie von Heparin und Clopidogrel keine Wechselwirkungen auftreten. Inwieweit diese Untersuchungen auf den Einsatz von Clopidogrel und Heparin beim akuten Koronarsyndrom und beim Myokardinfarkt übertragbar sind, muss offen bleiben.

In der CURE-Studie (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events) wurde eine Kombinationstherapie Clopidogrel/ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie beim akuten Koronarsyndrom untersucht (2), wobei im Übrigen die normale Standardtherapie mit Heparin durchgeführt wurde. Die Art der Heparin-Gabe war allerdings nicht durch die Studie vorgeschrieben, sondern erfolgte nach den jeweiligen Standards der verschiedenen Prüfenzentren. Insgesamt zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit einer 20%igen relativen Risikoreduktion für weitere ischämische Ereignisse. Genaue Angaben zu den verschiedenen Heparin-Regimes fehlen allerdings. Daher kann aus dieser Studie nicht die generelle Empfehlung zu einer

gleichzeitigen Gabe von Heparin mit der Kombination Clopidogrel/ASS abgeleitet werden.

Dagegen konnte in der CLASSICS-Studie (3) bei intrakoronarer Stentimplantation die Kombinationstherapie Clopidogrel/ASS als wirksam etabliert werden, wobei in der Regel auch parallel intravenöses Heparin gegeben wurde. In dieser Studie wurden Blutungskomplikationen und Zytopenie als primäre Endpunkte angesehen. Die Zahl der kardialen Ereignisse war sehr niedrig, sodass die Aussagen zur Wirksamkeit von den Autoren selbst relativiert wurden.

Weiterhin wurde in der Studie von Bassand et al. (4) eine Kombinationstherapie mit Clopidogrel, rt-PA-Lyse und Heparin beim akuten Myokardinfarkt durchgeführt. Primärer Endpunkt waren Blutungskomplikationen in 1,7% der Fälle (darunter 2 intrakranielle Blutungen). Ein historischer Vergleich mit ASS-Gabe erfolgte. Die Reinfarktrate betrug 4,5%.

Verstraete et al. (5) schlagen als Kompromiss vor, dass Patienten mit instabiler Angina neben ASS zusätzlich mit niedermolekularen Heparinen zweimal täglich subkutan über 5 Tage behandelt werden sollten (Vollheparinisierung mit niedermolekularem Heparin).

Leider fehlen zur Beurteilung der Kombinationstherapie Clopidogrel/ASS/Heparin randomisierte klinische Studien.

Literatur

1. Caplain H et al.: Prolonged heparin administration during clopidogrel treatment in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25, 2: 61–64.
2. Yusuf S et al.: CURE-Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
3. Bertrand ME et al.: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
4. Bassand JP et al.: Clopidogrel-rt-PA-heparin combination in the treatment of acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25, 2: 69–75.
5. Verstraete et al.: A European view on the North American Fifth Consensus on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2000; 117: 1755–1770.
6. Sachdev GP et al.: Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management of adults. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56; 15: 1505–1514.

*Prof. Dr. med. U. T. Seyfert
Universität des Saarlandes
Abt. f. Hämostaseologie
Haus 75, 66421 Homburg/Saar*

FAZIT

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann beim akuten Koronarsyndrom die Kombination Heparin/Clopidogrel/ASS nicht generell empfohlen werden. Es fehlen randomisierte Studien. Diese müssten vor allem auch vor dem Hintergrund der Blutungsrisiken die Dosis festlegen.

Rituximab, ein neues Therapieprinzip beim Non-Hodgkin-Lymphom

Rituximab (MabThera®) wurde Mitte 1998 als erster monoklonaler Antikörper in Deutschland zur Monotherapie des refraktären oder rezidierten indolenten (niedrigmalignen) follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) im Stadium III–IV zugelassen. Seit März 2002 besteht eine Zulassung für die Behandlung des diffusen großzelligen NHL in Kombination mit der CHOP-Chemotherapie.

Wirkmechanismus

Rituximab, ein chimärer IgG-Antikörper, bindet spezifisch an das Membran-Antigen CD20, das von gesunden wie malignen B-Zellen sowie in 95 % aller B-Zell-NHL exprimiert wird. Die antitumorale Wirkung entfaltet Rituximab durch komplementvermittelte Lyse, zellvermittelte Zytotoxizität, Apoptose, Proliferationshemmung sowie möglicherweise durch Sensibilisierung gegenüber Chemotherapie. Da CD20 weder auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Zell-Vorstufen, normalen Plasmazellen noch normalem Gewebe exprimiert wird, werden diese Zellen durch Rituximab nicht zerstört. Vermutlich beruht darauf dessen geringe Toxizität. Außerdem überschneidet sich der Wirkmechanismus nicht mit dem herkömmlicher Chemotherapien.

Pharmakokinetik

Die Rituximab-Konzentration im Serum korreliert neben der applizierten Dosis mit der Ansprechrate des Tumors. Die Bindung an die B-Zellen stellt die vorwiegende Elimination aus dem primären Kompartiment dar. Die mittlere Serum-HWZ liegt nach der ersten Infusion bei 60–68 Stunden und steigt nach der vierten auf 175–190 Stunden. Die B-Zellen regenerieren sich ab dem 6. Monat nach Therapieende und erreichen nach 9–12 Monaten Normwerte.

Therapeutischer Stellenwert

Die Erstzulassung beruhte lediglich auf einer unkontrollierten Studie an 166 Patienten mit oben genannter Indikation, bei denen mit Rituximab ähnlich gute bis bessere Therapieergebnisse erzielt wurden als mit Standardchemotherapie im historischen Vergleich zu erwarten gewesen wären.

Eine im Januar 2002 publizierte randomisierte Studie an Patienten mit diffusem, großzellig-aggressivem B-Zell-NHL zeigte ein signifikant besseres „event*-free survival“ (57 % versus 39 %), wenn die Standardchemotherapie nach CHOP-Schema um Rituximab erweitert wurde. Auf dieser Studie beruht die eingangs erwähnte erweiterte Zulassung. Aufgrund fehlender randomisierter doppelblindkontrollierter Protokolle, vager Endpunktdefinitionen und zu kurzer Beobachtungszeiten ist der Nutzen von Rituximab noch unter Vorbehalt zu sehen. Zum Zweifel am dauerhaften therapeutischen Wert tragen vereinzelte Berichte bei, dass sich Therapieresistenzen gegenüber Rituximab entwickeln könnten.

Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Rituximab treten bei oder nach der ersten Infusion auf und sind meist mild und voll reversibel. Allerdings sind inzwischen auch schwerwiegende, z.T. auch lebensbedrohliche UAW mitgeteilt worden. Diese waren in erster Linie auf eine Freisetzung inflammatorischer Zytokine zurückzuführen (Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Angioödem, Hypotension u. a.). Auch über Tumor-Lyse-Syndrome wurde berichtet.

Dosierung und Kosten

MabThera® ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 100 oder 500 mg im Handel. Es wird als

Monotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m² KO einmal wöchentlich über 4 Wochen parenteral appliziert. Der Behandlungstag eines Erwachsenen kostet durchschnittlich 3.000 €, ein Zyklus entsprechend das Vierfache. Eine sechs-wöchige CHOP-Schema-Behandlung (Studie 2002) liegt im Vergleich dazu bei ca. 500 €. Wird das CHOP-Schema mit Rituximab ergänzt, entstehen Mehrkosten, die durch gute Langzeit-Ansprechraten oder bessere Verträglichkeit gerechtfertigt werden müssen.

Literatur

Auf Anfrage bei den Autoren

* Ereignisse wurden definiert als Progression der Erkrankung, Rückfall, Einleitung einer weiteren antitumoralen Therapie, Tod.

*Isabel Püntmann, Ärztin
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Institut für Klinische Pharmakologie
Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Straße,
28205 Bremen*

FAZIT

Rituximab (MabThera®) wurde seit Mitte 1998 als erster monoklonaler Antikörper in Deutschland zur Monotherapie des refraktären oder rezidierten indolenten (niedrigmalignen) follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms im Stadium III–IV zugelassen. Seit März 2002 besteht eine Zulassung für die Behandlung des diffusen großzelligen NHL in Kombination mit der CHOP-Chemotherapie.

Der Wirkmechanismus stellt ein innovatives und vielversprechendes therapeutisches Konzept dar. Ob die Therapie dauerhaft und auch bei anderen Typen von NHL zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Prognose der Patienten im Vergleich zur Standardchemotherapie führt, muss noch bewiesen werden. Die Anwendung sollte zunächst nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Antibiotische Therapie der akuten purulenten Sinusitis

Die akute rhinogene Sinusitis entsteht meistens fortgeleitet aus einer viralen Rhinitis. Neben Schleimhaut abschwellenden Nasentropfen oder -sprays, Sole-Inhalationen und – beschwerdeabhängig – Analgetika wird je nach klinischem Befund und der Schwere des Krankheitsbildes ein Antibiotikum verordnet. Die Indikation zur antibiotischen Therapie ergibt sich insbesondere bei einer purulenten, fieberhaften, akuten Sinusitis mit starken Schmerzen. In den vergangenen Jahren wurden in der Behandlung der Sinusitis acuta purulenta zahlreiche Antibiotika eingesetzt, hierunter auch neuere Substanzen.

Im vergangenen Jahr wurden aus den USA die Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenstudie bezüglich antibiotischer Therapie bei 29.102 Erwachsenen mit der Diagnose „akute Sinusitis“ mitgeteilt (1). Hierbei wurden insbesondere Effektivität und Behandlungskosten der Antibiotika erster Wahl mit denen der zweiten Wahl verglichen (insgesamt 17 verschiedene Antibiotika). Die Substanzen erster Wahl waren ältere Antibiotika wie Amoxicillin, Trimetho-

prim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Erythromycin; unter den Antibiotika zweiter Wahl fanden sich neuere Makrolide wie Clarithromycin und Azithromycin, orale Cephalosporine wie Cefuroxim, Cefpodoxim, Fluorochinolone wie Ciprofloxacin oder Levofloxacin, weiter Clindamycin und andere.

Die klinische Heilungsrate unterschied sich statistisch in den beiden Gruppen nicht (90,1% versus 90,8%). In jeder Behandlungsgruppe wurde je eine orbitale Sinusitis-Komplikation innerhalb der 28-tägigen Nachbeobachtungsperiode diagnostiziert.

Statistisch signifikant war der Kostenvorteil zugunsten der Therapie mit den älteren Antibiotika der ersten Wahl (Amoxicillin, Erythromycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol).

Literatur

Piccirillo JF et al.: Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. JAMA 2001; 286, 15: 1849–1856.

Weitere Literatur beim Verfasser.

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

FAZIT

Die „alten“ Antibiotika wie Amoxicillin, Erythromycin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zeigen bei akuter unkomplizierter Sinusitis klinisch gleich gute Behandlungsergebnisse, sind aber wesentlich preisgünstiger gegenüber den neueren Antibiotika. Die von den Autoren gegebenen Behandlungsempfehlungen stützen auch die von der AkdÄ erarbeiteten Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen (AVP-Sonderheft, 2. Auflage, Juli 2002), in denen Amoxicillin als Mittel der Wahl in der kalkulierten antibiotischen Behandlung der akuten Sinusitis purulenta angegeben wird.

Wirksamkeit von Cisplatin und Irinotecan in der Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC)

Die Entwicklung neuer Zytostatika und deren Prüfung im Rahmen von klinischen Phase-II/III-Studien hat in den zurückliegenden 20 Jahren leider nur zu einer geringen Verbesserung der Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC geführt (d.h. Verlängerung des Überlebens von etwa 2 Monaten). Eine japanische Studiengruppe (1) hat jetzt in einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Irinotecan (Campto®), einem Hemmstoff der Topoisomerase I (vgl. AVP 2001; 3: 5), plus Cisplatin mit Etoposid plus Cisplatin

Ursprünglich war geplant, insgesamt 230 Patienten für die Studie zu rekrutieren. Nach der zweiten Zwischenauswertung, die einen signifikanten Vorteil im Überleben zugunsten von Cisplatin plus Irinotecan ergab, wurden die Studie vorzeitig beendet und deshalb insgesamt nur 154 Patienten im Alter ≤ 70 Jahre (medianes Alter: 63 Jahre) rekrutiert. Die wesentlichen klinischen Merkmale der beiden Gruppen waren vergleichbar. Allerdings befanden sich in der Gruppe Cisplatin plus Etoposid deutlich mehr Patienten mit ZNS-Metastasen ($n = 17$), einem prognostisch ungünstigen Faktor bei SCLC, als in der Vergleichsgruppe

($n = 10$). Schwere hämatologische Toxizität (Leuko-, Thrombozytopenie) trat bei den mit Cisplatin und Etoposid behandelten Patienten signifikant häufiger auf, schwere Diarrhoen waren erwartungsgemäß signifikant häufiger bei den mit Irinotecan behandelten Patienten. Ansprechrate (84% versus 68%), medianes Überleben (12,8 Monate versus 9,4 Monate) und progressfreies Überleben nach 6 bzw. 12 Monaten (65,3% bzw. 12,5% versus 35,6% bzw. 7,9%) waren signifikant besser in der mit Cisplatin plus Irinotecan behandelten Gruppe im Vergleich zur Cisplatin-plus-Etoposid-Gruppe. Schwachpunkte dieser Studie

sind neben der kleinen Patientenzahl auch die fehlenden Informationen zur Therapie nach Progress der Erkrankung und die nicht abgeschlossenen Studien zur Lebensqualität unter Chemotherapie sowie zum Stellenwert der Bestrahlung des Thorax nach Chemotherapie.

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

FAZIT

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom ist die Kombination von Cisplatin plus Irinotecan (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) eine interessante, allerdings auch sehr teure Alternative zu den derzeit in der Onkologie verwendeten Protokollen. Die günstigen Therapieergebnisse der japanischen Studie für Irinotecan werden derzeit in weiteren Phase-III-Studien an größeren Patientenzahlen überprüft.

Literatur

1. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85–91.

Langzeittherapie mit Pravastatin: Ergebnisse der LIPID-Folgestudie

Nach Beendigung der LIPID-Studie (2) – siehe auch AVP 3/2001, S.18 – berichten australische Autoren (1) nun über die Ergebnisse einer zweijährigen offenen Nachbeobachtung an 7.680 Patienten; das entsprach 97 % der Patienten, die die Hauptstudie beendet hatten. Beide Patientengruppen, die Placebo- und die Pravastatingruppe, erhielten nun nach Wunsch Pravastatin 40 mg oder ein anderes Statin, ohne dass die Verblindung aufgehoben wurde.

Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- Sowohl Gesamtcholesterin als auch LDL fielen in beiden Gruppen auf Werte, die sogar noch etwas niedriger waren als die der Verumgruppe in der Hauptstudie (4,5 bzw. 2,5 mmol/l = 180 mg/dl bzw. 100 mg/dl).
- Der Unterschied in der Mortalität blieb bestehen:
 - Gesamtmortalität in der ursprünglichen Placebogruppe 6,8% gegen 5,6% in der ursprünglichen Pravastatingruppe, das entspricht einer Reduktion um 18%.
 - CHD (coronary heart disease)-Mortalität 3,6% gegen 2,8% (Reduktion um 25%)

- CVD (cardiovascular disease)-Mortalität 4,3% gegen 3,3% (Reduktion um 25%)
- Anzahl der Myokardinfarkte und Notwendigkeit einer CABG (coronary artery bypass graft surgery) oder PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) waren um 15% bzw. 16% reduziert.

Die Angaben zur Mortalität in der doppelblinden Hauptstudie lassen sich nicht direkt mit diesen Daten vergleichen, da sie sich auf die Gesamtdauer von 6 Jahren beziehen, also den dreifachen Zeitraum. Jedoch beginnt die protektive Wirkung der Statine auf die CHD-Mortalität erst mit einer Latenz von einem Jahr, auf die Gesamtmortalität sogar erst nach zwei Jahren. Bis dahin findet sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Rechnet man die Mortalität, wie üblich, pro Jahr, so sind die Daten in Hauptstudie (H) und Folgestudie (F) praktisch identisch. Für die Gesamtmortalität ergibt sich z. B. für Placebo 3,52% (H) bzw. 3,4% (F) und für Verum 2,75% (H) bzw. 2,8% (F). Für die CHD-Mortalität erhält man bei Placebo 1,7% (H) bzw. 1,8% (F) und bei Verum 1,3% (H) bzw. 1,2% (F). Diese Unterschiede sind hochsignifikant und entsprechen wei-

terhin einer Reduktion der Mortalität um 25%.

- Eine Subgruppenanalyse ergab einen besonderen Vorteil
 - bei Patienten über 70 Jahre
 - bei Patienten mit anfänglichem Gesamtcholesterin von weniger als 5,5 mmol/l (220 mg/dl)
 - bei Frauen.
- Ein Vergleich der nichtkardialen Ereignisse ergab:
 - Die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen war in der Verumgruppe 1,1% versus 1,5%, das entspricht einer Reduktion um 27%.
 - Die Karzinominzidenz war in beiden Gruppen identisch.
 - Auch bei anderen adversen Ereignissen (Haut, GI-Trakt, Leber, Atemwege, Muskelapparat) gab es keinen signifikanten Unterschied.

Auch die beiden anderen bisher publizierten Langzeitstudien (CARE-Studie, 5 Jahre, Pravastatin [3] und 4S-Studie, 5,4 Jahre, Simvastatin [4]) zeigten einen verzögerten Wirkungseintritt von 1–2 Jahren, dann aber einen konstanten Nutzen über die ganze Studiendauer.

Welche praktischen Konsequenzen können aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden?

- Die protektive Wirkung einer Statinbehandlung ist auch nach 8 Jahren unvermindert.
- In geringerem Maß wird auch das Risiko von Schlaganfällen reduziert.
- Nebenwirkungen treten auch bei einer Langzeitbehandlung nicht öfter auf als bei Placebo.

Literatur

1. The LIPID Study group: Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow up. *Lancet* 2002; 359:1379–1387.

2. The LIPID Study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.

3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya L et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.

4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.

*Prof. Dr. med. R. Repges
Klinikum der RWTH Aachen
Institut für Medizinische Informatik
und Biometrie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

FAZIT

Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris sollten auch bei normalen Cholesterinwerten nicht nur frühzeitig, sondern auch dauerhaft mit einem Statin (CSE-Hemmer) behandelt werden.

Hormonersatztherapie zur Prävention von Ulcus cruris und Druckulzera bei Frauen

In England besteht mit der „UK General Practice Research Database (GPRD)“ die Möglichkeit, Beobachtungsstudien an großen Kollektiven durchzuführen. In zwei Fallkontrollstudien wurde erstmals überprüft, ob eine Hormonersatztherapie (HET) mit Estrogen zu einer Prävention von Ulcera cruris und Druckulzera beiträgt (1). Eingeschlossen wurden insgesamt 1.744 Patientinnen mit Ulcera cruris und 802 Frauen mit Druckulzera. Das Alter lag zwischen 65 und 95 Jahren. Die Kontrollen wurden aus einer Kohorte von insgesamt 44.195 altersgleichen Frauen mittels 10%-Randomisierung ermittelt. Insgesamt 4.944 Frauen in dieser Kohorte hatten eine HET erhalten, wobei 108 ein venöses Unterschenkelgeschwür und 49 verschiedene Druckulzera entwickelten.

Die altersadaptierten relativen Risiken, die sich aus diesen Fallkontrollstudien für die Frauen mit HET jeweils berechneten, waren 0.65 (95% CI 0.61–0.69) für Ulcera cruris und 0.68 (95% CI 0.62–0.76) für Druckulzera. Mit anderen Worten: Das Risiko war um ein Drittel gesunken. Andere Risikofaktoren wie

Thrombophilie, Zellulitis, Diabetes, Osteoporose, kardiale oder neurologische Erkrankungen hatten auf diesen Vorteil keinen Einfluss; insbesondere wurde der HET-Effekt auch nicht durch das Alter der Frauen in signifikanter Weise modifiziert.

Das Ergebnis ist aufgrund der hohen Fallzahl und der engen Konfidenzintervalle bemerkenswert. Es entspricht experimentellen Befunden, die verschiedene positive Effekte von Estrogenen auf die Haut und Schleimhäute zeigen, wie eine Stimulierung von dermalen Fibroblasten mit Zunahme der Hautdicke u. a. Kliniker wissen, dass die topische Anwendung von Estrogenen, und hier speziell von Estriol, z. B. nach Harninkontinenz-Operationen, zu einer schnelleren Wundheilung führt. Daraus kann man – wie auch die Autoren argumentieren – indirekt folgern, dass durch Anwendung von Hormonen auch eine Prävention erreicht werden kann.

Als wichtige Frage bleibt jedoch offen, inwieweit sich unterschiedliche Präparate unterschiedlich auswirken können

und ob der Effekt – wie häufig für Estrogenwirkungen – durch die zumeist notwendige Kombination mit einem Gestagen beeinflusst wird. Auch zur notwendigen Dauer für eine effektive Prophylaxe durch Hormone gibt es keine Angaben. Insbesondere liefern beide Studien keine Information über möglicherweise zu erwartende unterschiedlich gute Wirkungen einer topischen oder systemisch verabreichten HET.

Literatur

1. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W: Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 2002; 359: 675–677.

*Dipl.-Chem. Priv.-Doz. Dr. med.
Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
Universitäts-Frauenklinik,
Schwerpunkt für Endokrinologie und
Menopause
Calwer Straße 7, 72076 Tübingen
endo.meno@med.uni-tuebingen.de*

FAZIT

Aufgrund bereits bekannter Wirkungen auf Haut und Schleimhäute erscheint es biologisch plausibel, dass durch eine Hormonersatztherapie die Entstehung von Ulcera cruris und Druckulzera verhindert werden kann. Die Risikoreduktion von über 30% in den zwei bislang größten Fallkontrollstudien sollte sich daher durch prospektive randomisierte

Prüfungen bestätigen lassen, wobei jedoch unbedingt Art und Applikationsform der angewandten Hormone definiert werden sollten. Von einer Indikation zu einer Hormonersatztherapie bei Druckulzera kann jedenfalls zum gegenwärtigen Zeitpunkt keineswegs ausgegangen werden.

Behandlung des Morbus Bechterew mit Etanercept

Bekanntlich existierte bisher keine Therapie des Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), die geeignet war, die Progression des Leidens zu beeinflussen. Es ist aber bekannt, dass der Tumor-Nekrose-Faktor alpha eine Rolle in der Pathogenese spielt. Er wurde erhöht im Serum, im Synovium und in den sacroiliacalen Gelenken der betroffenen Patienten gefunden. Es lag daher die Frage nahe, ob Etanercept (Enbrel®) helfen könnte. Es hemmt kompetitiv den Rezeptor für Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α). Etanercept, ein Fusionsprotein aus 2 TNF- α -Rezeptoren mit 934 Aminosäuren, wird gentechnisch hergestellt.

In einer kalifornischen Studie (1) wurden 40 Patienten mit aktiver entzündlicher ankylosierender Spondylitis randomisiert für vier Monate entweder mit Etanercept, 25 mg 2-mal wöchentlich s. c., oder mit Placebo behandelt. Die Patienten durften ihre bisherige Medikation (NSAR, Glucocorticosteroide <10 mg pro Tag und „Basistherapeutika“) weiter nehmen. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht bzgl. Alter, Nachweis von HLA B27, Häufigkeit, mit der periphere Gelenke einbezogen waren, und Begleitmedikation. Die Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte aufgrund einer Reihe von Symptomen-Skalen, jedoch auch nach Einzelkriterien, wie z. B. Dauer der Morgensteifigkeit, Schwere des nächtlichen Schmerzes, Schwellung der peripheren Gelenke sowie Laborparametern wie BSG und

CRP. Es zeigte sich in nahezu allen aufgezählten Parametern eine signifikante Besserung. Die Autoren sahen erstaunlicherweise keine schweren Nebenreaktionen. Drei Parameter besserten sich allerdings nicht: Dies waren der Schober'sche Index (das ist auch nicht zu erwarten, da schon Verkalkungen vorliegen), die Schwellung der peripheren Gelenke und die Zeichen der allgemeinen Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Im Hinblick auf die bisher rein symptomatische Behandlung des M. Bechterew sind die Ergebnisse sehr ermutigend, es müssen aber auch nach Meinung der Autoren Langzeitstudien durchgeführt werden, um sicher zu beweisen, dass die Progression gestoppt oder zumindest gebremst wird. Weiter müssten Anstrengungen gemacht werden, um herauszufinden, welche Patienten besonders von der Therapie profitieren, nicht nur wegen der enormen Kosten, sondern auch wegen der nicht unerheblichen Risiken. Auch sollte der geeignete Zeitpunkt des Therapiebeginns definiert werden.

Literatur

1. Gorman JD, Sack KE, Davis JC: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibitions of tumor necrosis factor α . N Engl J Med 2002; 346: 1349–1356.
2. Müller-Oerlinghausen B: Moderne Arzneimitteltherapie an der Grenze der finanziellen Belastbarkeit. Dt Ärztebl 2002; 99: A-1685–1685.

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. M. H. Weber, Göttingen.

FAZIT

Fälle von aktivem M. Bechterew können offenbar durch Etanercept sehr günstig beeinflusst werden. Die Behandlung ist extrem teuer: Die hier untersuchte 4-monatige Therapie mit 2 Injektionen zu 25 mg pro Woche kostet etwa 8.600 €. Wegen des schweren Eingriffs in die Immunabwehr sind erhebliche UAW (z. B. die Reaktivierung einer Tbc) zu erwarten und wurden auch in anderen Studien beobachtet. Die Therapie des M. Bechterew mit Etanercept ist bislang in Deutschland nicht zugelassen. Es ist erforderlich, dass diese nur von Spezialisten in bestimmten Zentren und unter strengster Überwachung durchgeführt wird. Es müssen Kriterien erarbeitet werden, welche Patienten am meisten von dieser Therapie profitieren. Die Ergebnisse mit Etanercept bei M. Bechterew reihen sich in die Ergebnisse bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, M. Crohn und schwerer Psoriasis ein. Zu den prinzipiellen Schwierigkeiten dieser Arzneimitteltherapie an der Grenze zur finanziellen Belastbarkeit siehe Müller-Oerlinghausen (2).

Nutzen von Galantamin (Reminyl®) in der Therapie von vaskulärer und gemischter Demenz

Der therapeutische Nutzen der medikamentösen Cholinesterasehemmung ist für die Alzheimer-Demenz inzwischen gut belegt. Die zur Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassenen Wirkstoffe Donepezil, Rivastigmin und Galantamin führen zu einer signifikanten Verzögerung der Progression sowohl kognitiver als auch nicht-kognitiver Symptome der Erkrankung.

Erkinjuntti et al. gingen in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie der Frage nach, ob sich ein therapeutischer Nutzen von Galantamin (Reminyl®) auch für die vaskuläre Demenz nachweisen lässt (1). In die Studie wurden insgesamt 592 Patienten eingeschlossen, davon 252 mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz entsprechend den NINDS-AIREN-Kriterien und 285 mit der Diagnose einer gemischten Demenz (Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA-Kriterien plus computertomographisch oder kernspintomographisch nachgewiesener zerebrovaskulärer Erkrankung). Die restlichen 55 Patienten ließen sich keiner Diagnosegruppe eindeutig zuordnen, wurden aber bei der Auswertung der Gesamtgruppe einbezogen. Über einen Zeitraum von sechs Monaten erhielten 396 Patienten Galantamin (24 mg/d) und 196 Placebo. Dabei kam es im Beobachtungszeitraum zu einer signifikanten Verbesserung sowohl der kognitiven als auch der nicht-kognitiven (Verhalten, Aktivitäten des täglichen Lebens) Leistungen bei allen mit Galantamin behandelten Patienten gegenüber der Placebogruppe. Das Ausmaß des therapeutischen Effektes der Gesamtgruppe war bei gleicher Dosierung (24 mg/d) vergleichbar mit dem Behandlungsergebnis der Patienten mit Alzheimer-Demenz früherer Untersuchungen (2).

Interessanterweise zeigte die mit Galantamin behandelte Subgruppe von Patienten mit vaskulärer Demenz eine deutlichere Besserung der kognitiven Funktionen nach sechs Monaten als die Subgruppe der Patienten mit gemischter Demenz. Der therapeutische Effekt war dennoch bei der Gruppe der gemischten Demenz ausgeprägter, da diese Gruppe sich im Spontanverlauf deutlich verschlechterte (im Vergleich zur vaskulären Gruppe, die sich spontan sogar leicht besserte).

Ein Hinweis auf einen günstigen Effekt der Rezeptor-modulatorischen Wirkung von Galantamin neben der Cholinesterasehemmung lässt sich aus den vorliegenden Daten allerdings nicht ableiten. Vergleichbare Untersuchungen mit den Cholinesterasehemmern Donepezil und Rivastigmin liegen gegenwärtig nicht vor. Positiv zu beurteilen ist bei der vorliegenden Untersuchung die Klassifikation der Demenzsyndrome. Mit den NINDS-AIREN-Kriterien wurde eine Klassifikation gewählt, die für die vaskuläre Demenz mit die höchste Spezifität hat (3). Für diese Gruppe wurde erstmals ein therapeutischer Nutzen eines Cholinesterasehemmers nachgewiesen. Dass sich die Gruppe der gemischten Demenzen verbesserte, war zu erwarten. Als klinisch bedeutsame unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind wie in vorangegangenen Untersuchungen insbesondere Übelkeit und Erbrechen zu erwähnen, die vornehmlich in der Aufdosierungsphase auftraten und den häufigsten Grund für Studienabbrüche (16 %) in der Galantamin-Gruppe darstellten.

Die Tageskosten für die Galantamin-Behandlung in der Dosis von 24 mg belaufen sich auf 5,20 € (Filmtabletten) bzw. 5,25 € (Lösung); in der Dosis 16 mg/d kostet Galantamin 4,70 € (Filmtabletten) bzw. 3,50 € (Lösung) pro Tag.

Literatur

1. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al.: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283–1290.
2. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W: Galantamine in AD: A 6-month, randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261–2268.
3. Gold G, Bouras C, Canuto A et al.: Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 82–87.

*Dr. med. A. Fellgiebel,
Prof. Dr. med. Lutz G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Johannes-Gutenberg-Universität
Untere Zahlbacher Straße 8,
55131 Mainz*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. H. J. Gertz, Leipzig.

FAZIT

Galantamin (Reminyl®) führt sowohl bei Patienten mit gemischter Demenz (Alzheimer-Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung) als auch bei Patienten mit vaskulärer Demenz (NINDS-AIREN-Kriterien) zu einer zeitweiligen Verbesserung kognitiver und nicht-kognitiver Leistungen gegenüber Placebo. Der therapeutische Gewinn ist bei Patienten mit gemischter Demenz (die eine schlechtere Spontanprognose als vaskulär Demente haben) höher. Die Tagestherapiekosten liegen je nach Dosis zwischen 3,50 € und 5,25 €.

Nateglinid (Starlix®)

Meglitinidanaloga sind eine Klasse insulinotroper Substanzen, die durch eine rasche Insulinfreisetzung die frühe Phase der physiologischen Insulinsekretion wiederherstellen und so die postprandiale Hyperglykämie vermindern. Zu diesen Arzneimitteln gehört neben dem seit Oktober 1998 zugelassenen Repaglinid (NovoNorm®) auch Nateglinid (Starlix®), das seit Mai 2001 verfügbar ist.

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin und bindet an eine andere Stelle des Sulfonylharnstoffrezeptors als Repaglinid oder die klassischen Sulfonylharnstoffe. Es induziert eine rasche und kurzandauernde Insulinsekretion.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden insgesamt sechs Vergleichsstudien, allerdings nur von kurzer Dauer, mit anderen antidiabetischen Medikamenten veröffentlicht.

In drei Vergleichsstudien mit anderen insulinotropen Antidiabetika (Glibenclamid, Glipizid, Repaglinid) mit insgesamt 188 Probanden (15 gesunde, 173 Typ 2-Diabetiker) ließen sich für Nateglinid eine raschere Insulinfreisetzung, eine schnellere Senkung der Blutglucose Spiegel und eine raschere Normalisierung der Insulinspiegel nachweisen. Daraus wird auf eine möglicherweise verminderte postprandiale Hyperglykämie und ein möglicherweise geringeres Risiko für Hypoglykämien geschlossen. Jedoch liegen bisher keine Langzeitdaten (> 1 Jahr) im Vergleich zu Glibenclamid, zu HbA_{1c}-Senkung, Hypoglykämiehäufigkeit, geschweige denn zu klinischen Endpunkten vor.

Drei weitere Studien mit einer Dauer zwischen 7 Tagen und 24 Wochen verglichen bei Typ 2-Diabetikern die Monotherapien und die Kombinationstherapien mit Nateglinid und Metformin bzw. Nateglinid und Troglitazon, einem wegen hepatischer UAW wieder aus dem Handel genommenen Insulin-Sensitizer. Als Ergebnis dieser Studien ergab sich eine Überlegenheit der Kombinationsthera-

pien gegenüber jeder Monotherapie. Die je nach Studie unter der Monotherapie mit Nateglinid erreichten HbA_{1c}-Senkungen (-0,5% bzw. -1,3%) entsprechen denen unter klassischen Sulfonylharnstoffderivaten. Im Vergleich der Monotherapien waren Nateglinid und Troglitazon hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung (jeweils -1,3%) gleichwertig, verglichen mit -1,7% unter der Kombinationstherapie. Unter Metformin-Monotherapie wurde jedoch ein gegenüber der Nateglinid-Monotherapie signifikant besserer HbA_{1c}-Wert erzielt (-0,8% vs. -0,5%). Die Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin führte zu einer noch effektiveren HbA_{1c}-Senkung (-1,4%). Bezüglich der Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Metformin und Nateglinid zu verzeichnen. Es gab während der ganzen Studie kein schweres hypoglykämischer Ereignis. Von den Probanden als leichte Hypoglykämien gewertete Episoden traten am häufigsten unter der Kombinationstherapie auf.

Nateglinid unterliegt einer hepatischen Metabolisierung über Cytochrom P450, speziell CYP2C9 und CYP3A4. Aufgrund der Erfahrungen mit den CSE-Hemmern liegt hier ein mögliches Interaktionspotenzial, wobei in bisherigen Untersuchungen keine Interaktionen zwischen Nateglinid und Warfarin, Diclofenac oder Digoxin festgestellt wurden.

Literatur

1. Dornhorst A: Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358: 1709–1716.
2. Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR, McLeod JF: Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001; 24: 73–77.
3. Kahn SE, Montgomery B, Howell W et al.: Importance of early phase insulin secretion to intravenous glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5824–5829.
4. Hollander PA, Schartz SL, Gatlin MR et al.: Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in

- previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 983–988.
5. Hirshberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF: Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 349–353.
6. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M et al.: Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660–1665.
7. Rosenstock J, Gatlin M, Mallovs S: Nateglinide improves glycaemic control alone and in combination with troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (suppl 1): A-123.
8. Crick N, Anderson D, Buraglio M et al.: Lack of pharmacokinetic interaction between nateglinide (for type 2 diabetes) and both warfarin and diclofenac. *AAPS Pharma Sci* 1999; AAPS annual meeting suppl 1: 2067 (abstract).
9. Zhou H, Walter YH, Smith H et al.: Nateglinide, a new glucose regulator: lack of pharmacokinetic interaction with digoxin in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation* 2000; 19: 465–471.

*Jan-Uwe Hahn, Arzt
Prof. Dr. med. W. Kerner
Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern
Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten
Greifswalder Straße 11 a,
17495 Karlsburg*

FAZIT

Nateglinid ist eine teure Alternative zu den bekannten Sulfonylharnstoffderivaten. Aufgrund seiner raschen Wirkung könnte es bei Patienten mit einer flexiblen Lebensweise indiziert sein. Zur endgültigen Klärung seiner Rolle unter den insulinotropen Antidiabetika fehlen jedoch klinische Vergleichsstudien mit den klassischen Sulfonylharnstoffderivaten (z.B. Glibenclamid). Die Zulassung beschränkt sich bis heute auf die Kombinationstherapie mit Metformin.

Gatifloxacin (Bonoq®)

Mit Gatifloxacin (Bonoq®) steht seit November 2001 ein weiteres orales Fluorochinolon (400 mg als teilbare Filmtablette bzw. als 200 mg-Filmtablette: Bonoq®uro) zur Verfügung. Es besitzt ein breites antimikrobielles Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Mycoplasma spp., Chlamydia spp. und Mykobakterien. Nach der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie gehört es zusammen mit Moxifloxacin (Avalox®) in die Gruppe 4 der Fluorochinolone.

Zugelassen ist Gatifloxacin für

- ambulant erworbene Pneumonie einschl. Pneumonien durch Pneumokokken, andere Pneumonie-Erreger sowie atypische Erreger
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- akute Sinusitis
- unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- komplizierte Harnwegsinfektionen
- Haut- und Weichteilinfektionen (abhängig vom Schweregrad der Infektion)
- Gonorrhoe.

Pharmakokinetik

Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst und beträgt nahezu 100%. Die mittlere HWZ liegt bei 7–8 Stunden. Die maximalen Plasmaspiegel von 4 mg/l werden etwa eine Stunde nach oraler Gabe erreicht. Die Proteinbindung ist mit ca. 20% gering. Das Verteilungsvolumen ist wie bei allen Fluorochinolonen mit 110–130 l sehr hoch. Dementsprechend werden in bestimmten Geweben, wie z.B. Respirationstrakt, Haut, Prostatasekret, Sinusmukosa, recht hohe Konzentrationen erreicht. Wie zahlreiche andere Fluorochinolone wird es in bronchoalveolären Makrophagen bis zum annähernd 37fachen Wert der im Serum ermittelten Konzentrationen angereichert. Gatifloxacin wird nur in geringem Ausmaß metabolisiert. Das Cytochrom-P 450-Enzymsystem ist nicht involviert. Etwa

71–92% der Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden, 5–6% über die Faeces. Die Substanz muss also bei Niereninsuffizienz reduziert dosiert werden.

Gatifloxacin kann in einer Dosierung von bis zu 400 mg 1 x täglich in einem Behandlungszeitraum von 5–10 Tagen, je nach klinischem Verlauf, eingesetzt werden. Für die unkomplizierte Harnwegsinfektion ist eine Behandlungsdauer von 1–3 Tagen, bei komplizierten Harnwegsinfekten auch bis zu 14 Tagen, und für die Gonorrhoe eine Einmalgabe möglich.

Antimikrobielle Aktivität

Die Stärke der Substanz liegt in ihrem breiten antimikrobiellen Wirkungsspektrum, wobei im grampositiven Bereich auch Penicillin-intermediär-resistente und Makrolid-resistente Stämme von Pneumokokken erfasst werden. Staphylokokken außer MRSA (Methicillin-resistente S. aureus) sind ebenfalls empfindlich. Als intermediär empfindlich gelten MRSA, Enterococcus faecium, Pseudomonas aeruginosa, Providencia rettgeri, Pseudomonas fluorescens und Stenotrophomonas maltophilia. Resistent sind lediglich Enterococcus gallinarum, Clostridium difficile und Burkholderia cepacia. Bei den gramnegativen Erregern ist eine Kreuzresistenz mit anderen Fluorochinolonen anzunehmen. Einige grampositive und anaerobe Mikroorganismen, die gegenüber anderen Chinolonen resistent sind, können gegenüber Gatifloxacin empfindlich sein. Dies sollte bei einer klinischen Anwendung der Substanz durch eine Resistenztestung ermittelt werden.

Bewertung für die klinische Anwendung

Da mit Moxifloxacin bereits ein ähnlich breit wirksames Fluorochinolon zur Verfügung steht, konzentriert sich die Frage einer Unter- oder Überlegenheit auf den Bereich der möglichen *unerwünschten*

Arzneimittelwirkungen (UAW). Diese sind nach den bisher bekannt gewordenen Befunden bei Gatifloxacin im Allgemeinen gering und treten – mit Ausnahme von Übelkeit und Durchfall – mit einer Häufigkeit von < 3% auf. Neben dem Magen-Darmtrakt (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) können das Nervensystem mit Kopfschmerzen und Schwindel, die Sinnesorgane mit Geschmacks- und Sehstörungen, die Haut mit trockener Haut, Exanthem und Pruritus, das Herz-Kreislaufsystem mit Bluthochdruck, Tachykardie und Palpitationen oder der Urogenitaltrakt mit Vaginitis betroffen sein. Gelegentlich kann es zu Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie und Ekchymosen kommen. Schwerwiegende UAW wie Leberzellschädigungen, die bekanntlich bei Trovafloxacin zur Rücknahme vom Markt führten, sind von Gatifloxacin bisher nicht bekannt geworden. Allerdings ist ein Anstieg der Leberenzymaktivität (z.B. GOT, GPT, Gamma-GT) relativ häufig zu beobachten. Eine mögliche negative Wirkung auf die Achillessehne, wie sie beispielsweise von Levofloxacin bekannt ist, könnte sich erst nach einer längeren Anwendungszeit herausstellen.

Kontraindikationen sind wie bei allen Fluorochinolonen u.a. Kindes- und Jugendalter (bis 18 Jahre), Schwangerschaft und Stillzeit, Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sowie mit angeborenen oder dokumentierten erworbenen QT-Intervall-Verlängerungen. Eine neuere Studie (1) vergleicht die Zahl in den USA gemeldeter Torsade de pointes bei Fluorochinolonen und kommt zu folgenden Werten (jeweils gemeldete Fälle pro 10 Millionen Verordnungen): Ciprofloxacin 0,3, Ofloxacin 2,1, Levofloxacin 5,4 und Gatifloxacin 27 (!). Eine nennenswerte Photosensibilität bzw. Phototoxizität ist bisher nicht bekannt geworden.

Wo ist Gatifloxacin bei den genannten zugelassenen *Indikationen* angezeigt? Für die Anwendung im ambulanten Be-

reich stehen weniger breit wirksame Antibiotika zur Verfügung, sodass hier empfohlen wird, auf Chinolone der Gruppe 4 nur bei therapeutischen Misserfolgen bzw. Rezidiven oder bei nachgewiesener Resistenz zurückzugreifen. Gatifloxacin zeigt gegenüber Moxifloxacin keine besonderen Vorzüge, außer dass es wegen seiner hohen renalen Ausscheidung auch bei Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommen kann. Es ist sowohl im Hinblick auf die derzeit bekannten UAW als auch auf die in Studien nachgewiesenen klinischen Erfolgsraten vergleichbar mit anderen Vertretern der Gruppe 4 sowie auch mit Carbapenem-Antibiotika.

Literatur

1. Frothingham R: Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 21, 12: 1468–1472.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam
Dr. von Haumersches Kinderspital
der LMU
Lindwurmstraße 4, 80337 München*

FAZIT

Gatifloxacin, ein neueres Fluorochinolon der Gruppe 4, hat ein breites antibakterielles Spektrum und günstige pharmakokinetische Eigenschaften, die eine Einmalgabe pro Tag ermöglichen. Da es zu einem wesentlichen Teil renal ausgeschieden wird, muss die Dosis bei Niereninsuffizienz reduziert werden. Das UAW-Profil scheint dem anderer Chinolone zu entsprechen. Eindeutige Vor- oder Nachteile gegenüber Moxifloxacin

sind nicht erkennbar. Es ist im Rahmen der zugelassenen Indikationen und bei ambulanter Behandlung nur anzuraten, wenn eine Standardtherapie versagt hat oder Keime mit besonderer Resistenz vorliegen. Die Tagestherapiekosten für Gatifloxacin liegen mit 6,21 € (Lauer-Taxe, Stand: 15. 10. 2002) bei Anwendung einer 5er-Packung exakt beim Preis von Moxifloxacin.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gewichtszunahme und Diabetes unter der Behandlung mit Psychopharmaka

In den letzten Jahren sind eine Reihe von neuen Psychopharmaka, insbesondere mehrere so genannte „atypische Neuroleptika“ (Amisulprid, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon) sowie Antidepressiva mit neuen pharmakologischen Wirkungsprofilen (Mirtazapin, Nefazodon, Reboxetin, Venlafaxin) in Deutschland auf den Markt gekommen. Diese neuen Substanzen sollen bei gleicher oder besserer Wirksamkeit ein günstigeres Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) als die älteren aufweisen. Dies trifft aber nur für einige der bekannten UAW zu, z. B. extrapyramidale Bewegungsstörungen oder anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Sehstörungen, Herzrhythmusstörungen etc.). Bei einigen „atypischen Neuroleptika“ und auch bei einigen Antidepressiva wurde gehäuft eine deutliche Gewichtszunahme beobachtet. Diese Nebenwirkung und ihre Folgen sollen kurz dargestellt werden.

Neuroleptika

Ein Vergleich der Untersuchungen, in denen eine Gewichtszunahme unter Neuroleptika erwähnt wird, ist durch teilweise erhebliche Unterschiede im Design der Studien sowie in den untersuchten Stichproben nur eingeschränkt möglich. Einige offene Vergleichsuntersuchungen zeigen ebenso wie eine Reihe von kontrollierten Studien mit Haloperidol oder Flupentixol als Vergleichssubstanzen, dass eine Gewichtszunahme bei atypischen Neuroleptika gehäuft und in schwerer Ausprägung auftritt. Die publizierten Studienergebnisse zeigen, dass eine ausgeprägte Gewichtszunahme (2–3 kg/Monat) insbesondere bei Patienten, die mit Clozapin und Olanzapin behandelt wurden, zu beobachten ist. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es auch bei Quetiapin häufig zu einer deutlichen Gewichtssteigerung kommt. Risperidon und wahrscheinlich auch Amisulprid

verursachen nur eine geringe Gewichtszunahme (1). Bei Ziprasidon kommt es nur selten zu einer Gewichtszunahme. Am häufigsten tritt eine Zunahme des Gewichts in den ersten 3 Monaten, besonders bei Untergewichtigen, auf. Es wird diskutiert, ob – wie einige Studien vermuten lassen – der Erfolg einer neuroleptischen Behandlung mit einer Gewichtszunahme korreliert.

Die der Gewichtszunahme bei atypischen Neuroleptika zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind noch nicht hinreichend geklärt. Ein niedriger Quotient der 5-HT₂(Serotonin)-/D₂(Dopamin)-Rezeptoraffinität scheint ebenso wie eine hohe Affinität zum Histamin-H₁-Rezeptor eine wesentliche Voraussetzung für eine gewichtsinduzierende Wirkung zu sein. Neuere Studien zeigen, dass wahrscheinlich einer durch „atypische Neuroleptika“ gesteigerten Sekretion von Leptin eine wichtige Rolle zukommt.

Tabelle 1: Gewichtszunahme unter Psychopharmaka

Substanz	Handelsnamen	Gewichtszunahme	Anmerkungen
Antidepressiva			
Amitriptylin und ähnliche trizyklische Antidepressiva	z. B. Saroten z. B. Sinquan	++	v. a. bei längerer Gabe
Citalopram	Cipramil, Sepram	+	v. a. bei längerer Gabe
Fluoxetin	z. B. Fluctin, Fluneurin	(+)	zu Beginn oft Gewichtsabnahme
Mirtazapin	Remergil	+ / ++	
Moclobemid	Aurorix	+ / ++	
Nefazodon	Nefadar	o	nur selten Gewichtszunahme
Paroxetin	Seroxat, Tagonis	+	v. a. bei längerer Gabe
Reboxetin	Edronax		kaum entsprechende Daten bekannt
Sertralin	Gladem, Zoloft	+	v. a. bei längerer Gabe
Venlafaxin	Trevilor		kaum entsprechende Daten bekannt
Lithium	z. B. Hypnorex, Quilonum	+++	häufig deutliche Gewichtszunahme (bis zu 20 kg)
Neuroleptika			
Amisulprid	Solian	+	bisher nur wenig entsprechende Daten
Clozapin	z. B. Leponex	+++	häufig deutliche Gewichtszunahme (bis zu 20 kg)
Haloperidol	z. B. Haldol	(+)	
niedrigpotente Neuroleptika: z. B. Chlorprothixen, Levomepromazin	z. B. Truxal z. B. Neurocil	+	
Olanzapin	Zyprexa	+++	häufig deutliche Gewichtszunahme (bis zu 20 kg)
Quetiapin	Seroquel	++	häufig Gewichtszunahme
Risperidon	Risperdal	+	meist nur geringe Gewichtszunahme (unter 5 kg)
Ziprasidon	Zeldox	o	nur selten Gewichtszunahme

Antidepressiva

Antidepressiva können eine erhebliche Gewichtszunahme induzieren. Nach Langzeitstudien ist davon auszugehen, dass es bei mehrmonatiger Gabe von Antidepressiva, wie sie zur Verringerung des Rezidivrisikos empfohlen wird, zu deutlichen Gewichtszunahmen kommt. Auch bei Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, die bei kurzer Gabe (besonders von Fluoxetin) mitunter zu einer leichten Gewichtsabnahme führen, sind bei einem erheblichen Anteil der Patienten während einer längeren Einnahme Gewichtssteigerungen beobachtet worden. Nach einer Übersicht von Fava et al. (2) induzieren am häufigsten klassische trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin etc.) eine Zunahme des Gewichts (0,6–1,3 kg/Monat). Es folgen Monoaminoxidase-Hemmer > Mirtazapin > Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Paroxetin > Sertralin ~ Citalopram (>) Fluoxetin). Am geringsten ist das Risiko einer Gewichtszunahme bei Gabe von Nefazodon.

Diese Rangfolge legt nahe, dass auch die anticholinerge Wirkung der Substanzen eine wichtige Rolle spielt, denn Paroxetin hat die stärksten anticholinergen Wirkungen von allen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Hierfür sprechen auch Studien mit klassischen Neuroleptika, denn vor allem das in Deutschland nicht mehr gebräuchliche, stark anticholinerg wirksame Chlorpromazin führte oft zu einer Zunahme des Gewichts.

Andere Psychopharmaka

Von Lithiumsalzen, die zur Phasenprophylaxe bei bipolaren affektiven Störungen gegeben werden, ist schon lange bekannt, dass sie häufig eine Gewichtssteigerung induzieren, die nicht selten Anlass für die Patienten ist, die Prophylaxe zu unterbrechen. Carbamazepin und auch Valproat, die mitunter zur Behandlung psychiatrischer Patienten – besonders solcher mit affektiven Störungen – eingesetzt werden, können ebenfalls eine Gewichtszunahme induzieren.

Folgen einer Gewichtssteigerung

Schon eine geringe Gewichtssteigerung um wenige Kilogramm bzw. eine Zunahme des Body-Mass-Index BMI (Gewicht/Größe², normal < 25) führt zu einer erheblichen Zunahme des Risikos für eine Reihe von Erkrankungen (3) wie Diabetes mellitus Typ 2, Cholelithiasis, Osteoarthritis, Hypertonus, koronare Herzerkrankung sowie einige Karzinome (Uterus, Brust, Kolon). In letzter Zeit mehrten sich die Berichte über ein gehäuftes Auftreten von Diabetes und Hyperlipidämien – oft in Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme – bei der Gabe von atypischen Neuroleptika (4).

Literatur

1. Wetterling T: Gewichtszunahme – eine unterschätzte Nebenwirkung von atypischen Neuroleptika? Fortschr Neurol Psychiatr 2000; 68: 546–556.

2. Fava M: Weight gain and antidepressants. J Clin Psychiatry. 2000; 61, Suppl 11: 37–41.

3. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA: Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999; 341: 427–434.

4. Goodnick PJ, Kato MM: Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1571–1582.

*Prof. Dr. med. Tilman Wetterling
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Heinrich-Hoffmann-Straße 10,
60258 Frankfurt/Main*

FAZIT

Viele Patienten nehmen im Rahmen einer depressiven Erkrankung ab. Auch Schizophrenen verlieren (meist durch unzureichende Ernährung) in der akuten Krankheitsphase mitunter deutlich an Gewicht. Daher stellt sich die Frage, ob die Gewichtszunahme größer ist als die vorangegangene Abnahme und inwieweit nicht schon die Besserung des Grundleidens eine hinreichende Erklärung für die Gewichtszunahme ist. Bisher ließen sich keine eindeutigen Korrelationen zwischen Behandlungserfolg und Gewichtszunahme nachweisen. Da die Gewichtszunahme bei verschiedenen Medikamenten trotz vergleichbarer klinischer Wirksamkeit sehr unterschiedlich ist, ist davon auszugehen, dass es sich um einen Medikamenteneffekt handelt. Obwohl wichtige pathogenetische Fragen noch nicht zufriedenstellend geklärt sind, sollte einer Gewichtszunahme als häufiger Nebenwirkung von „atypischen Neuroleptika“ und auch bei der Langzeit-

behandlung mit Antidepressiva mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, denn sie kann die Compliance erschweren und zu Stoffwechselkomplikationen führen. Programme zur Gewichtsreduktion sind bei übergewichtigen psychisch Kranken selten erfolgreich, da diese kaum zu einer langfristigen Mitarbeit zu bewegen sind. Bei mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten sollten zudem regelmäßig Stoffwechsellparameter wie Blutzucker, Serumcholesterin und -triglyceride bestimmt werden. Von Herstellerseite wird in letzter Zeit darauf hingewiesen, dass das diabetogene Risiko bei allen Neuroleptika als etwa gleich groß zu bewerten sei. Jedoch stehen den für diese Behauptung herangezogenen Literaturstellen Ergebnisse anderer Untersuchungen entgegen, sodass der Verdacht, atypische Neuroleptika besäßen diesbezüglich und auch im Hinblick auf die teilweise deutliche Gewichtszunahme ein größeres Risiko, nicht als beseitigt angesehen werden kann.

Chinin-assoziierte hämolytisch-urämische Syndrome

Chinin wird nicht nur in der Malaria-Therapie, sondern auch zur Behandlung von nächtlichen Wadenkrämpfen gegeben. Laut Arzneiverordnungs-Report 2001 wurden in Deutschland im Jahre 2000 14,3 Mio. DDD verordnet.

Amerikanische Autoren (1) berichten über 132 Patienten, bei denen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), auch als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) bezeichnet, diagnostiziert wurde. Sie erhoben eine genaue Medikamentenanamnese und kamen auf 17 Patienten (13%), bei denen sie die Erkrankung mit Chinin in Beziehung brachten. Vier von diesen 17 Patienten starben. Bemerkenswerterweise handelte es sich ausschließlich um Frauen, wobei die jüngste 47 Jahre alt war. Das höhere Lebensalter erklärt sich zwanglos dadurch, dass Wadenkrämpfe bei älteren Menschen eher vorkommen. Weshalb aber nur Frauen betroffen

waren, bleibt unklar. Mehr als die Hälfte erlitt eine dauerhafte Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min ein Jahr nach Auftreten der Erkrankung).

Für das in Deutschland am meisten verordnete Chinin-Präparat, Limptar® N (Chininsulfat), sowie für Limptar® (Chininsulfat/ Aminophyllin) liegen im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 14.10.2002) 36 Meldungen vor. Im Zusammenhang mit dem hier diskutierten TTP-HUS sind folgende Meldungen interessant: 3 Verdachtsfälle von Thrombozytopenie, jeweils 1 Fall von Rhabdomyolyse, Hämolyse und von akutem Nierenversagen.

Anmerkung: Das häufigst verordnete Präparat ist Limptar® N (Chininsulfat). Die UAW in der Datenbank beziehen sich aber alle auf das Kombinationspräparat Limptar®.

Literatur

1. Kojouri K, Vesely SK, George JN: Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, long-term outcomes. Ann Int Med 2001; 135: 1047–1051.

Hö

FAZIT

Nach dieser Studie muss Chinin in der Indikation „Wadenkrämpfe“ mit großer Zurückhaltung gegeben werden. Patienten mit TTP-HUS müssen nach der Einnahme von Chinin befragt werden.

Wie häufig sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Krankenhausaufnahme feststellbar?

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine häufige Ursache für Krankenseinweisungen, für Verlängerungen des Krankenhausaufenthaltes und verursachen daher erhebliche Kosten. Häufig werden UAW zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme nicht als Grund der Einweisung identifiziert, weshalb dieses Problem oft unterschätzt wird.

Eine Arbeitsgruppe (1) aus der Abteilung für Klinische Pharmakologie in Rostock hat sich nun zusammen mit zwei Kliniken für Innere Medizin im Rahmen des Verbundprojekts „Pharmakovigilanz“ der Frage angenommen, wie häufig durch ein intensiviertes UAW-Monitoring arzneimittelinduzierte Bradykardien als Grund für die Krankenhausaufnahme identifiziert werden können.

Innerhalb von vier Jahren wurden 40.000 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Krankenhausaufnahme untersucht; 1.441 UAW wurden als Grund der Krankenseinweisung festgestellt, von denen 677 UAW (47%) den Gastrointestinaltrakt und 173 UAW (12%) das Herz-Kreislaufsystem betrafen; 86 UAW (6%) waren arzneimittelinduzierte Hypoglykämien. Von den kardiovaskulären UAW war Bradykardie die häufigste zur Krankenseinweisung führende UAW

(83 Patienten). Die Mehrzahl der betroffenen Patienten war über 60 Jahre alt, männlich und hatte mehrere Arzneimittel gleichzeitig erhalten, die zur Bradykardie führen können. Die am häufigsten als mögliche Ursache genannten Arzneimittel waren Digitalisglykoside (n = 62), Calciumantagonisten vom Diltiazem- und Verapamil-Typ (n = 45), Beta-Rezeptorenblocker (n = 47) oder eine Kombination aus diesen Substanzen. Somit waren pharmakodynamische Interaktionen zwischen Substanzen, für die diese Wirkung und ihre gegenseitige Verstärkung seit langem beschrieben sind, die häufigste Ursache dieser UAW.

Nahezu 90% der Patienten, bei denen eine arzneimittelinduzierte Bradykardie aufgetreten war, hatten 3–10 verschiedene Medikamente erhalten, nahezu zwei Drittel der Patienten mehr als 5 verschiedene Medikamente eingenommen.

Literatur

Haase G, Pietzsch M, Fähnrich A et al.: Results of a systematic adverse drug reaction (ADR)-screening concerning bradycardia caused by drug interactions in departments of internal medicine in Rostock. *Int J Clin Pharm Ther* 2002; 40: 116–119.

*Prof. Dr. med. Rainer H. Böger
Arbeitsgruppe Klinische
Pharmakologie
Abteilung für Pharmakologie
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind ein großes und häufiges Problem in der praktischen Arzneimitteltherapie. Diese Studie zeigt eindrücklich, dass nicht nur neue, selten verordnete und deshalb kaum in ihren Eigenschaften bekannte Arzneimittel, sondern auch seit langem bekannte und häufig eingesetzte Substanzklassen für den Großteil der UAW verantwortlich sind. Patienten, bei denen aus unterschiedlichen Gründen eine Multimedikation praktiziert wird, sind am häufigsten von UAW, die auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen sind, betroffen. Die einfachste Möglichkeit, das UAW-bedingte Risiko in der Arzneimitteltherapie zu reduzieren, sind demzufolge die Beschränkung der Zahl verordneter Arzneimittel auf das unbedingt notwendige Maß und die Kenntnis ihrer potenziellen Risiken.

Ibuprofen antagonisiert die Gerinnungshemmung von ASS

Amerikanische Autoren (1) untersuchten die Plättchenaggregation und den Serum-Thromboxan-B₂-Spiegel (als Index der Cyclooxygenase-1-Aktivität in den Blutplättchen) unter der Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit anderen Substanzen. Überprüft wurden Ibuprofen, Paracetamol, Rofecoxib und Diclofenac. Die Autoren untersuchten jeweils ihre Parameter, wenn ASS zuerst und dann zwei Stunden später der andere Wirkstoff gegeben wurden oder wenn zuerst die andere Substanz und zwei Stunden später ASS appliziert wurden. Die Dosierungen betragen für ASS

81 mg, Ibuprofen 400 mg, Paracetamol 1.000 mg, Rofecoxib 25 mg. Außerdem wurden verglichen magensaftresistente ASS 81 mg mit magensaftresistentem Ibuprofen 3 x 400 mg bzw. Diclofenac retard 2 x 75 mg. Es zeigte sich, dass die Plättchenaggregationshemmung durch ASS verhindert wurde, wenn eine einzelne tägliche Dosis von Ibuprofen kurz vor ASS gegeben wurde. Der gleiche Antagonismus fand sich, wenn Ibuprofen mehrfach täglich gegeben wurde. Die übrigen Medikamente waren ohne messbaren Einfluss.

Literatur

Catella-Lawson F et al.: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1812.

Hö

FAZIT

Ibuprofen und ASS dürfen nicht zeitgleich gegeben werden, will man die plättchenaggregationshemmende Wirkung von ASS erhalten.

Die preisgünstige Verordnung

Fluoxetin

Unter den Antidepressiva erzielten nach dem Arzneiverordnungs-Report 2001 die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren einen Verordnungszu-

wachs von rund 25%. Für den Wirkstoff Fluoxetin betrug im Jahr 2000 – bei einem Gesamtumsatz von über 60 Mio DM – der Anteil an Generika 61,9%.

Selbst unter den mittlerweile zahlreichen Generika gibt es noch beträchtliche Preisunterschiede.

Fluoxetin, 20 mg, 100 Stück, FB: 158,43 Euro

Festbetrag Präparat

Packungspreis

Fluoxetin-biomo 20 mg Kapseln	49,95
Fluox 20 mg AbZ Kapseln	49,96
Fluoxa Kapseln 1A Pharma	49,96
Fluneurin 20 mg Kapseln Hexal	49,97
Fluneurin 20 mg tabs Hexal	49,97
FluoxeLich 20 mg Kapseln	49,97
Fluoxemerck 20 mg Kapseln	49,97
Fluoxetin 20 von ct Kapseln	49,97
Fluoxetin Azupharma Kapseln	49,97
Fluoxetin beta 20 Filmtabletten	49,97
Fluoxetin-beta 20 Kapseln	49,97
Fluoxetin-TEVA 20 mg Kapseln	49,97
Fluox BASICS 20 mg Kapseln	69,48
Fluoxetin-biomo 20 mg Tabletten	69,73
Fysionorm 20 mg Kapseln Biokanol	75,49
Fluox-Puren 20 mg Tabletten	76,49
Fluox-Puren Kapseln	76,49
Fluoxetin TAD 20 mg Kapseln	76,49
Fluoxetin-ratiopharm 20 mg Tabletten	76,49
Fluoxetin-ratiopharm Kapseln	76,49
Fluoxgamma 20 Kapseln Woerwag	76,49
Fluxet 20 mg Kapseln Krewel Meuselbach	76,49
Motivone Kapseln BC Biochemie	85,99
Fluoxetin STADA 20 mg Kapseln	86,87
Fluoxetin 20 Heumann Kapseln	86,91
Fluoxetin-neuraxpharm 20 mg Kapseln	93,89
Fluoxetin-RPh 20 mg Kapseln Rodleben	98,70
Fluoxetin-neuraxpharm 20 T Tabletten	98,76
Fluctine 20 mg Kapseln Eurim	99,27
Fluctine Tabletten Eurim	99,27
Fluctine 20 mg Kapseln Westen	142,54
Fluctine Tabletten Westen	142,54
Fluctine Kapseln Emra-Med	142,55
Fluctine Kapseln Kohl	142,55
Fluctine Kapseln Mtk	142,55
Prozac 20 mg Kapseln Emra-Med	142,55
Prozac Kapseln Kohl	142,56
Fluctine 20 mg Tabletten Emra-Med	156,83
FB Flucti-nertron Kapseln MTW	158,43
FB Fluctin Kapseln Lilly	158,43
FB Fluctin Tabletten Lilly	158,43
FB Fluoxetin Lindo 20 mg Kapseln	158,43

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15.10.2002); alle Preisangaben in Euro.

Die Behandlung des Morbus Crohn mit Infliximab (Remicade®)

Im Mai wurde im Lancet die Accent I-Studie veröffentlicht (1). In ihr wurden 573 Patienten mit M. Crohn untersucht, die mindestens einen Crohn disease activity index (CDAI) von 220 (d.h. eine sehr schwere Erkrankung) aufwiesen. Nach diesem seit 1976 festgelegten Index ist ein M. Crohn über 150 aktiv.

Die Patienten bekamen zum Zeitpunkt 0 eine Infusion von 5 mg/kg Infliximab (Remicade®) i.v., einen monoklonalen Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha. Nach zwei Wochen wurde beurteilt, ob sie angesprochen hatten. Hiervon wurde ausgegangen, wenn der CDAI um mindestens 70 Punkte gefallen war und wenn der Ausgangswert sich mindestens um 25% reduziert hatte. Dies traf für 335 Patienten (58%) zu. Diese Patienten wurden randomisiert in 3 Gruppen aufgeteilt. Alle Gruppen erhielten zum Zeitpunkt Woche 2 und 6 und dann alle 8 Wochen bis zur 46. Woche eine Infusion. Gruppe I erhielt

Placebo, Gruppe II 5 mg/kg Infliximab und Gruppe III nach der 6. Woche 10 mg/kg. Zum Zeitpunkt der 30. Woche waren in Gruppe I noch 23 von 110 Patienten (21%) in der Remission verglichen mit der Gruppe II 44 von 113 (39%) und der Gruppe III 50 von 112 (45%). Unterschiede zwischen den Gruppen II und III zu den verschiedenen Zeitpunkten waren vorhanden, aber statistisch nicht signifikant. Die Autoren sahen erstaunlich wenig schwere Infektionen (Gruppe I: 4%, Gruppe II: 4%, Gruppe III: 3%). Auch bezüglich Infektionen, die den Einsatz von Antibiotika erforderlich machten, bestand zwischen allen 3 Gruppen kein Unterschied.

Literatur

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al.: ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. Lancet 2002; 359: 1541–1549. Hö

FAZIT

Patienten mit M. Crohn, die auf eine initiale Dosis Infliximab positiv reagieren, können mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit damit rechnen, unter dem oben genannten Therapieschema nach der Woche 30 und 54 noch eine Remission zu haben. Bei den hohen Kosten und den speziellen Kenntnissen, die die Beurteilung und Kontrolle einer solchen Therapie erfordern, erscheint es geboten, eine Infliximab-Therapie nur in spezialisierten Zentren durchzuführen. Es erscheint fraglich, ob die geringe Nebenwirkungsrate in dieser Studie in der Praxis gefunden wird. Bisher ungeklärt ist der Langzeitverlauf nach Ende der Therapie, d.h. Häufigkeit und Intervall der Rezidive.

Vitamine zur Infarktprophylaxe – mehr Fragen als Antworten

Neuere Studien zur Infarktprophylaxe wählen als primären Endpunkt an Stelle der Infarktinzidenz oft direkt das Fortschreiten koronarer Läsionen. Sie vermeiden so die großen Patientenzahlen und die lange Studiendauer und nutzen aus, dass zwischen der Vergrößerung atherosklerotischer Plaques und dem Risiko koronarer Ereignisse eine strenge Korrelation besteht (1). Weiterhin wählen sie an Stelle des LDL-Cholesterins oft andere biochemische Surrogatparameter (Homocystein u.a.).

Zwei solcher Studien (2, 3) erscheinen wert, hier berichtet zu werden: Brown et al. (2) wählten als primäre Endpunkte eine arteriographisch evidente Änderung der Koronarstenose und natürlich das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (Tod, Infarkt oder Revaskularisation). Die drei Jahre dau-

ernde Studie an 160 Patienten umfasste vier Behandlungsgruppen: Simvastatin mit Nicotinsäure (S-N), Vitamine (Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotin und Selen), S-N plus diese Vitamine und Placebo.

Durch Statin plus Nicotinsäure allein wurden, wie erwartet, sowohl HDL erhöht (um 26%) als auch LDL gesenkt (um 40%), und die Größe der Stenosen ging im Mittel leicht zurück (um 0,4%). Die Vitamine allein und Placebo zeigten keinen Effekt. Bei der Gruppe Vitamine + Simvastatin/Nicotinsäure wurde die Wirksamkeit der Lipidsenker sogar reduziert. Die Vitamine senkten also den positiven Effekt von Simvastatin/Nicotinsäure. Dieser negative, bisher unverstandene Effekt zeigte sich bei allen geprüften Antioxidanzien. Ebenfalls unklar ist die positive Rolle der Nicotinsäure.

Schnyder et al. (3) hatten als Prüfkriterien den minimalen Gefäßdurchmesser an 9 prädefinierten Stellen des Koronarsystems und das Auftreten von Restenosen bei 205 Patienten im Anschluss an eine PTCA sowie den Homocystein-Spiegel. Die Behandlung bestand aus einer Kombination von Folsäure (1 mg), Vitamin B₁₂ (0,4 mg) und Vitamin B₆ (10 mg) bzw. aus einem Placeboarm, gegeben für drei Monate.

Bereits nach drei Monaten war der Homocysteinspiegel bei der Verum-Gruppe von 11 auf 7 µmol/l gesunken. Die Anzahl der Restenosen nach 6 Monaten betrug in der Placebogruppe 37%, in der Verum-Gruppe nur 20%. Eine Revaskularisation war statt bei 22,3% nur bei 10,8% nötig.

Aber auch hier bleibt eine Reihe von Fragen offen: Die Rolle von Vitamin B₆ (Pyridoxin) beim Abbau von Homocystein ist unklar. Folsäure und Vitamin B₁₂ sind an der Demethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt, aber auch andere Effekte der Folsäure sind möglich. Noch weniger geklärt ist die Rolle des Homocysteins bei der Entstehung von atheromatösen Plaques. Eine besondere Schwäche der Studie ist die kurze Behandlungs- und Beobachtungszeit. Eine spätere Nachbeobachtung könnte zu durchaus anderen Ergebnissen führen.

Literatur

1. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill I et al.: Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long term follow up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996; 93: 34–41.

2. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345, 22: 1583–1591.

3. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al.: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345, 22: 1593–1600.

4. Schnyder G, Pin R, Roffi M et al.: Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1027–1030.

5. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al.: Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Eur Heart J* (in press).

*Prof. Dr. med. R. Repges
Klinikum der RWTH Aachen
Inst. f. Med. Statistik und
Dokumentation
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

Hinweis

Dieser Artikel erscheint in gekürzter Form. Die ausführliche Version kann auf der AkdÄ-Homepage www.akdae.de abgerufen werden.

FAZIT

Eine Empfehlung, antioxidative Vitamine zur Therapie einer Koronarsklerose hinzuzuziehen, kann aufgrund dieser Studien nicht gegeben werden; man muss vielmehr mit einem negativen Effekt rechnen, nämlich einer Erniedrigung des protektiven HDL-Cholesterins. Hingegen zeigt sich bei Vitaminen der B-Gruppe eine positive Wirkung auf die Restenoserate nach PTCA. Die entsprechende Studie hat jedoch einige methodische Mängel, sodass es für eine generelle Empfehlung noch zu früh ist.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Welche CSE-Hemmer-Dosis ist optimal?

Leseranfrage

Deutlich übergewichtiger 70-jähriger Patient (83 kg/165 cm) mit koronaranteriographisch nachgewiesener 50%iger RCA-Stenose sowie multiplen Konturstörungen an allen anderen Koronarien. Postprandialer Blutzucker 123 mg/dl, RR 120/80 mmHg. Juli 2000 Herzschrittmacher-Implantation wegen Schwindel bei dokumentierten Sinus-Arresten mit Pausen bis 2,8 s.

Es gelingt, mit 20 mg Atorvastatin das Cholesterin von ausgangs 341 mg/dl (LDL-Cholesterin 192 mg/dl, HDL-Cholesterin 80 mg/dl, LDL/HDL-Quotient – sog. Atherogener Index –) von 2,4 auf 153 mg/dl (LDL-Cholesterin 84 mg/dl, HDL-Cholesterin 47 mg/dl, Atherogener Index 1,8) zu senken.

Ist eine weitere Dosiserhöhung noch sinnvoll?

Antwort

Mit den genannten Cholesterinwerten sind optimale Werte erreicht. Eine Dosissteigerung erscheint nicht erforderlich.

AkdÄ

Partnerbehandlung bei Chlamydien-Adnexitis

Leseranfrage

Ein 29-jähriger Patient suchte einen praktischen Arzt auf und berichtete, dass seine Frau an einer Chlamydien-Adnexitis erkrankt sei. Er habe eine Partnerbehandlung mit Doxycyclin 200 mg über 20 Tage erhalten. Ausgangs hatte der Patient einen Chlamydien-IgA-AK-Titer von 1,05 und IgG von 1,35 (Normal-

werte: < 1). Das Labor empfahl eine Kontrolle nach dem Ende der Therapie. Ist dies sinnvoll?

Antwort

Nein! Eine 20-tägige Behandlung mit Doxycyclin bei einem symptomfreien Partner ist ausreichend – möglicherweise bereits eine Übertherapie. Eine erneute Titerbestimmung kann keine neuen Erkenntnisse bringen, wohl aber Kosten verursachen.

Prof. Dr. med. W. Stille, Frankfurt/Main

Nutzung der AkdÄ-Informationen: Ein Werbeargument für den modernen Arzt?

In „Der Kassenarzt“ konnte man vor einiger Zeit Erstaunliches lesen, dass nämlich die Karlsruher Richter die Werberegeln lockern. „Sie dürfen mehr, als Sie denken“, hieß es da, und man erfährt, dass in dem ständigen Wettlauf zwischen ärztlichem Standesrecht und Bundesverfassungsgericht um eine Lockerung

des Werbeverbots für Ärzte die Gerichte eindeutig schneller seien.

Da fragen wir uns doch, ob die Ärztin und der Arzt demnächst nicht auch damit werben können, z.B. auf ihrer Internet-Homepage, dass sie regelmäßig die Informationen der AkdÄ lesen, Abonnent

der AVP sind und ihre Arzneitherapie nach den Leitlinien der AkdÄ ausrichten. Ja, wäre es nicht geradezu der Anbruch einer neuen Zeit, wenn die Pharmaindustrie private Arzt-Suchdienste unterstützt, die Praxen mit Leitlinien-adäquater Arzneitherapie besonders herauszustellen? MOE

Thalidomid bei malignem Melanom

Amerikanische Autoren berichten über einen 63-jährigen Patienten, bei dem ein Melanom der Kopfhaut weit im Gesunden exzidiert wurde. Dennoch kam es ca. 8 Monate später zu einem Rezidiv. Dem Patienten wurde eine aggressive Chemotherapie empfohlen. Da er eine zweite Meinung hören wollte, stellte er sich bei den Autoren vor, die diese wegen Begleiterkrankungen ablehnten und ihn mit 200 mg Thalidomid/Tag behandelten. Es

kam 6 Wochen danach zu einer deutlichen Verkleinerung der Herde. Schließlich durchgeführte Biopsien ergaben nur Narbengewebe. Die Dosis wurde auf 100 mg/Tag reduziert, da der Patient über Obstipation klagte. Merkwürdigerweise berichten sie nicht über Müdigkeit; möglicherweise wurde das Mittel zur Nacht gegeben. Der Patient blieb rezidivfrei. Die Autoren geben Literatur an, in denen kasuistisch über Erfolge

einer Tumorthherapie mit Thalidomid berichtet wird. Sie betonen, dass eine Bestätigung durch eine größere Studie aussteht.

Literatur

Kudva et al.: Thalidomide for malignant melanoma. N Engl J Med 2001; 345: 1214–1215.

Hö

Erratum

In der letzten Ausgabe der AVP haben sich bei der Tabelle des Beitrages „Brustkrebs- und Herz-Kreislaufisiko bei Frauen nach den Wechseljahren unter

Behandlung mit kombinierten Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie erhöht – neue Studie veröffentlicht“ einige Fehler eingeschlichen. Die Zahl der Er-

eignisse war falsch wiedergegeben. Die korrekten Angaben finden Sie in der nachfolgenden Tabelle. Wir bitten Sie, das Versehen zu entschuldigen.

Ereignis	Ereignis bei Verum (n = 8506)	Ereignis bei Placebo (n = 8102)	Odds ratio*	95 %-Konfidenzintervall**
Koronare Herzkrankheit	164 (1,93 %)	122 (1,51 %)	1,29	1,02–1,63
Brustkrebs	166 (1,95 %)	124 (1,53 %)	1,26	1,00–1,59
Schlaganfall	127 (1,49 %)	85 (1,05 %)	1,41	1,07–1,85
Lungenembolie	70 (0,82 %)	31 (0,38 %)	2,13	1,39–3,25
Kolorektaler Krebs	45 (0,53 %)	67 (0,83 %)	0,63	0,43–0,92
Krebs des Endometriums	22 (0,26 %)	25 (0,31 %)	0,83	0,47–1,47
Oberschenkelfrakturen	44 (0,52 %)	62 (0,77 %)	0,66	0,45–0,98
Tod aus anderer Ursache	165 (1,94 %)	166 (2,05 %)	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.

Red

Genetisch maßgeschneiderte antihypertensive Therapie?

Adducin ist ein Eiweiß, das mit der inneren Oberfläche von Zellmembranen verbunden ist. Genetische Variationen dieses Proteins führen zu einer vermehrten Natriumrückresorption durch das Tubulusepithel der Nieren. Diese Mutationen sind mit der Entstehung von Hypertonie und mit der Salzempfindlichkeit vieler Hochdruckkranker korreliert. Kann man durch den Nachweis dieses veränderten Adducins (AddVar) herausfinden, mit welchen Medikamenten (z. B. Diuretika) diese Patienten am besten behandelt werden können, also eine Therapie „maßschneidern“?

In einer Studie an 1.038 mit verschiedenen Medikamenten behandelten Hypertonikern (1) fanden amerikanische Autoren, dass AddVar bei 385 Patienten (37%)

vorlag. Gegenüber den 653 Patienten mit „normalem“ Adducin hatten die Patienten mit AddVar nur eine halb so hohe Wahrscheinlichkeit, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, wenn sie diuretisch behandelt wurden.

Dieser etwas unübersichtlichen retrospektiven Studie haften einige Mängel an (geringe Zahl, keine Unterscheidung zwischen Blutungen und ischämischen Insulten u. a.). Dennoch ist der Gedanke faszinierend, man könne durch einen vor der Therapie durchzuführenden Test herausfinden, welcher Hochdruckkranke am meisten von einer diuretischen Therapie profitiert und welcher besser mit anderen Antihypertensiva behandelt werden sollte. Prospektive Studien sind zu erhoffen.

Literatur

1. Psaty BM et al.: Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA* 2002; 287, 13: 1680–1689.

*Dr. med. Michael Zieschang
DialyseCenter Alicepark
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Es erscheint möglich, in Zukunft durch eine Blutuntersuchung vorhersagen zu können, ob ein Hypertoniker von einer Diuretikatherapie besonders profitieren wird. Die Vision einer „maßgeschneiderten“ Therapie nimmt mehr Gestalt an.

Influenza- und Pneumokokken-Impfraten in Deutschland noch unbefriedigend

Influenza-Impfung

Das Robert-Koch-Institut (RKI) veröffentlichte eine bundesweite Querschnitt-Studie zur Saison 2001/2002. Aufgrund der erhobenen Daten wird geschätzt, dass 23% der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands eine Influenza-Impfung erhalten haben. Die Rate bedeutet einen Anstieg von 5% gegenüber 1999. Er ist im Wesentlichen auf eine bessere Durchimpfung der Zielgruppen der über 60-Jährigen und chronisch Kranken zurückzuführen. Nach wie vor unbefriedigend ist die Impfquote bei Exponierten im medizinischen Bereich. Hier besteht offenbar noch starker Aufklärungsbedarf.

Pneumokokken-Impfung

Die Impfquote war mit 23% bei den Zielgruppen in den neuen Bundesländern fast dreimal so hoch wie in den alten Bundesländern. Zum Vergleich: in den USA wurden bereits 1999 50% der 65–74-Jährigen geimpft. Dem Hausarzt fällt

bei der Aufklärung eine Schlüsselrolle zu. Es sollte selbstverständlich sein, dass diese Beratungsarbeit angemessen honoriert wird.

Literatur

1. Teilnahme an Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung – bundesweite Querschnitt-Studie zur Situation

in der Saison 2001/2002. *Epidemiologisches Bulletin* (Robert-Koch-Institut) Nr. 16; 19. April 2002.

2. Zur Pneumokokken-Impfung siehe: Wer bedarf einer Pneumokokken-Impfung. *AVP* 3/2000, Seite 14.

3. Zur Influenza-Impfung siehe: „Grippe-Impfung“: Nutzen, Risiko, Kosten. *AVP* 3/2001, Seite 2.

Hö

Vorsicht beim Absetzen von Paroxetin

Die FDA hat vor raschem Absetzen des Antidepressivums Paroxetin gewarnt. Es kann zu Albträumen, Parästhesien und Schwindel kommen. Der Patient muss diesbezüglich gewarnt werden, und das Absetzen hat im Rahmen einer schrittweisen Dosisreduzierung zu erfolgen, wie es auch die Fachinformation vorschreibt.

Literatur

Tonks A: Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA. *Brit Med J* 2002; 324: 260.

Hö