

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

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)  
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Prof. Dr. med. R. Lasek, J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,  
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Redaktion:

K. Luzar

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,  
Telefon: 02 21 / 40 04-528  
Telefax: 02 21 / 40 04-539  
www.akdae.de  
e-mail: redaktion-avp@akdae.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Hauptstraße 83, 51519 Odenthal,  
Telefon: 021 74/74 68 58, Telefax: 021 74/74 68 59  
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. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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 2004



## Editorial

„Anti-Aging“ – ein illusionäres Konzept Seite 2

## Therapie aktuell

Adefovir, ein Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B? Seite 2

Elektrokrampftherapie bei schweren Depressionen? Seite 4

Inhalatives Magnesiumsulfat beim schweren Asthmaanfall? Seite 5

Was leisten pflanzliche Sterole als Diätetika zur Senkung hoher Lipidwerte? Seite 6

ACE-Hemmer besser als Diuretika? Eine australische Studie zum ALLHAT-Thema Seite 7

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Lithiumsalze zur Prävention von Depressionen und Manien – immer noch Mittel der ersten Wahl? Seite 8

Fünf Jahre Viagra® – und was bietet die Konkurrenz? Seite 10

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Keine ACE-Hemmer in der Schwangerschaft! Seite 11

Sweet-Syndrom und Polyserositis unter Clozapin Seite 11

Schwere leukozytoklastische Vaskulitis unter Repaglinid (NovoNorm®):  
Vorsicht mit der Verordnung bei Leberkranken Seite 12

Immun-Thrombozytopenie nach Losartan (Lorzaar®) Seite 12

Schwere Hypoglykämie durch Interaktion von Clarithromycin und  
Sulfonylharnstoff Seite 13

Gefährliche Arzneimittelinteraktionen: Spironolacton mit ACE-Hemmern  
oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten Seite 13

Schwere Nebenwirkungen pflanzlicher Präparate bei Kindern und Jugendlichen Seite 14

Gitifloxacin: Hypoglykämie durch Interaktion mit oralen Antidiabetika Seite 15

Statin-assoziierte Myopathien Seite 16

## Zitate

Infektion mit Vancomycin-resistentem Staphylococcus aureus (VRSA) Seite 17

Migräneprophylaxe mit einem AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Seite 18

Antioxidative Vitamine ohne vorbeugende Wirkung bei koronarer Herzkrankheit Seite 18

Rofecoxib und Naproxen bei Morbus Alzheimer unwirksam Seite 19

Das Risiko zerebraler Blutungen wird durch nichtsteroidale Antirheumatika  
(außer ASS) nicht erhöht Seite 19

ASS oder Ticlopidin zur Prophylaxe eines Schlaganfall-Rezidives? Seite 20

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Gastroenteritiden durch Noroviren – welche Desinfektionsmittel  
stehen zur Verfügung? Seite 21

Die Therapie des Prämenstruellen Syndroms (PMS) Seite 21

## ... was uns sonst noch auffiel

Melatonin: Ein Superhormon aus dem Versandhandel? Seite 23

Ergotamin nach wie vor verfügbar, aber nun achtmal teurer! Seite 23

Aus dem Alltag einer Augenpraxis Seite 24

## In eigener Sache

Vorstand der AkdÄ neu gewählt Seite 24

# „Anti-Aging“ – ein illusionäres Konzept

„Anti-Aging“ ist eine aus den USA kommende und sich in steigendem Maße auch in Europa ausbreitende Bewegung mit dem Ziel der Krankheits- und Beschwerde-Prophylaxe in der zweiten Lebenshälfte. Dieses Ziel, nämlich die Lebensqualität älter werdender Menschen durch Ermutigung zu einer gesunden Lebensweise und Ernährung und ggf. durch Früherkennung und Behandlung alterstypischer Erkrankungen zu verbessern, dürfte jedermann einleuchten und ist Gegenstand alltäglicher ärztlicher Bemühungen. Der Begriff „Anti-Aging“ ist dagegen illusionär. Die Zeit kann man nicht aufhalten, allenfalls das Auftreten alterstypischer Beschwerden und Erkrankungen hinauszögern.

In Deutschland gibt es einige vernünftige und selbstkritische „Anti-Aging-Ärzte“. Die Mehrzahl reitet jedoch leider auf einer unerfreulichen Modewelle, die mit unseriöser Werbung und Methodik viel Geld verdienen will. Typisch hierfür ist der Hinweis darauf, dass mit zunehmendem Alter die Konzentration bestimmter Hormone im Blut systematisch abnimmt oder der Bedarf an Spurenelementen und Vitaminen als Bestandteile antioxidativer Systeme zunimmt. Ohne saubere Studienergebnisse über den Erfolg der Substitution solcher Hormone oder der Supplementierung der angeblich defizitären Spurenelemente oder Vitamine vorlegen zu können, wird den an „Anti-Aging“ interessierten Menschen mit Defizit-Berichten Angst gemacht. Tatsache ist, dass sich die Blutkonzentration mancher

Hormone, z.B. Wachstumshormone und Dehydroepiandrosteron (DHEA), im höheren Alter deutlich vermindert. Diese Abnahme beginnt jedoch schon im vierten Lebensdezennium. Allerdings hat die „Substitution“ mit dem Ziel der Wiederherstellung jugendlicher Werte keinen positiven Effekt. Alte Menschen reagieren auf die Gabe sehr kleiner Dosen von Wachstumshormonen sogar mit unangenehmen Nebenwirkungen. Auch kann das Wachstum latenter Tumore gesteigert werden.

Die Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) in der Menopause wurde als eine Art Jungbrunnen angesehen. Wir wissen heute, dass die HRT zwar Beschwerden erheblich bessern kann, dass dafür bei mehrjähriger Anwendung aber der Preis eines höheren Brustkrebsrisikos zu zahlen ist. Die Hoffnung, durch HRT andere Altersleiden wie Herzinfarkt und Schlaganfall günstig beeinflussen zu können, zerbrach (AVP 3/2002, S. 19).

In den auch für Laien bestimmten Zeitschriften, z.B. „Anti Aging News“ (Graz), werden in die meist unausgewogenen Darstellungen durch bekannte „Anti-Aging“-Spezialisten geschickt (oder auch plump) Reklamen für abenteuerliche „Anti-Aging“-Mittel ohne jede bewiesene positive Wirkung eingebaut. Bestell-Listen liegen der Zeitschrift bei. Oft weiß man auch gar nicht, was wissenschaftliche Berichterstattung und was Werbung ist. In Berlin kassiert z.B. ein besonders tüchtiger „Anti-Aging“-Spe-

zialist für einen Basis-Check-up von mehreren Tagen Dauer zwischen 1800 und 2000 Euro und wirbt hierfür in den „Anti Aging News“. Die Werbung findet in Form eines Gesprächs mit einem 51-jährigen Schlagersänger statt, der seine „Anti-Aging-Bilanz“ folgendermaßen zusammenfasst: „Spaß-Schub, lockerer und Leistung auf hohem Niveau“. Das erreicht er mit täglich 50 Min. Sport, 50 mg DHEA, einem hochdosierten Multivitaminpräparat und 250 mg Testosteron (hoffentlich Letzteres nicht täglich; 250 mg retardiertes Testosteron alle 2–3 Wochen intramuskulär ist die Substitutionsdosis bei komplettem Hypogonadismus des Mannes).

Wer einmal in den USA einen „Anti-Aging“-Store besucht hat, der kann nur hoffen, dass es bei uns nicht ganz so schlimm kommt. Inzwischen ist in Deutschland erfreulicherweise auch die Fachpresse sehr kritisch geworden. Es ist zu wünschen, dass eine an sich vernünftige Idee der Gesundheitsvorsorge im Alter (z.B. durch mehr körperliche Aktivität, gesunde und vitaminreiche Ernährung, Früherkennung echter Hormondefizite oder anderer erfolgreich behandelbarer Erkrankungen) nicht weiter durch unseriöse Anbieter desavouiert wird. Für die auch ärztlich indizierte seriöse Prävention von Krankheiten, Beschwerden und Leistungsabfall im höheren Alter sollte nach einem anderen Begriff als „Anti-Aging“ gesucht werden.

AkdÄ

redaktion-avp@akdae.de

## Therapie aktuell

# Adefovir – ein Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B?

Das bisher aus den beiden Substanzen Interferon alfa und Lamivudin bestehende Arsenal der zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassenen Arznei-

mittel wurde kürzlich durch die Substanz Adefovirdipivoxil (Hepsera®) ergänzt. Wie Lamivudin (Zeffix®), das 1999 zugelassen wurde, gehört auch Adefovir

zur Klasse der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Die Indikation für Adefovir umfasst die Therapie der chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten

mit kompensierter wie auch dekompen-  
sierter Lebererkrankung.

## Klinische Erfahrungen zur Wirksamkeit

Für die Zulassung von Adefovir wurden zwei plazebokontrollierte Studien an Patienten mit nachgewiesener chronifizierter HBV-Infektion, aber kompensierter Leberfunktion durchgeführt. In die erste Studie wurden Patienten mit HBV-Wildtyp-Infektion (HBeAg-positiv) eingeschlossen (n = 338), während in der zweiten Studie ausschließlich Patienten mit einer Infektion durch die HBe-minus-Variante untersucht wurden (n = 184) (1;2). Der primäre Endpunkt, die Verbesserung der Leberhistologie, wurde unter Adefovir bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten nach 48-wöchiger Behandlung deutlich häufiger erreicht als unter Plazebo (53 % vs. 25 % bzw. 64 % vs. 33 %). Ferner kam es zu einer Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT, neue Bezeichnung für GPT) bei 48 % (Plazebo 16 %) bzw. 72 % (Plazebo 29 %). Eine HBeAg-Serokonversion wurde bei 14 % (Plazebo 6 %) erreicht. Damit ist zwar die Wirksamkeit von Adefovir gegenüber Plazebo belegt, entscheidende Fragen bleiben aber offen. So ist unklar, ob die positiven Wirkungen auch nach Absetzen des Medikaments erhalten bleiben. Außerdem bleibt die Frage zu beantworten, wie die

therapeutischen Möglichkeiten von Adefovir im direkten Vergleich mit bisher etablierten Pharmaka zu bewerten sind.

Adefovir wird sich in der Therapie der chronischen Hepatitis B v. a. mit dem bereits etablierten Reverse-Transkriptase-Inhibitor Lamivudin messen müssen (Tab. 1). Vergleichsstudien, die den therapeutischen Wert von Adefovir gegenüber Lamivudin definieren, fehlen bislang. Von Lamivudin ist bekannt, dass es bei den meisten Patienten zuverlässig die Viruslast senkt und gut verträglich ist. Leider treten unter Lamivudin-Therapie innerhalb eines Jahres bei 10–30 % der Behandelten resistente HBV-Stämme auf, deren Anteil mit fortgesetzter Behandlung weiter zunimmt. Die Lamivudin-resistenten Stämme scheinen zudem gegen andere Nukleosid-Analoga wie zum Beispiel Famciclovir kreuzresistent zu sein. Solche Kreuzresistenzen existieren hingegen nach bisherigen Erfahrungen praktisch nicht gegenüber dem Nukleotid-Analoga Adefovir, welches somit als Therapiealternative bei Lamivudin-Resistenz zur Verfügung steht (3;4). Ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht impliziert, dass bei Lamivudin-Resistenz und Dekompensation der Lebererkrankung möglichst frühzeitig ein Therapieversuch mit Adefovir unternommen werden sollte (5). Im Unterschied zu Lamivudin scheint unter Adefovir auch die Gefahr der Resistenzent-

wicklung geringer zu sein. Nach vorläufigen Daten dürfte die Frequenz des Auftretens einer Resistenz gegen Adefovir nach einer zweijährigen Behandlung unter 10 % liegen (6).

## Verträglichkeit und Sicherheit

Nach Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) sollte die Behandlungsdauer mit Adefovir, wie für Lamivudin, mindestens 12 Monate betragen (7). Nach einer Serokonversion sollte für vier bis sechs Monate weiterbehandelt werden. Aufgrund der ausgedehnten Dauer der Therapie spielen Aspekte der Arzneimittelsicherheit eine besondere Rolle. Die bisher berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei einer Dosis von Adefovir 10 mg/Tag unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht signifikant von der Häufigkeit derartiger Symptome (Asthenie, Kopfschmerz, Bauchschmerz, Übelkeit, Flatulenz, Diarrhö, Dyspepsie) in der Plazebogruppe (2). Für höhere Dosen von Adefovir sind potenziell nephrotoxische Wirkungen bekannt. Zwar zeigte keiner der Patienten in den Phase-III-Studien mit 10 mg/Tag eine Erhöhung des Serumkreatinins um mehr als 0,5 mg/dl, aber schon mit 30 mg/Tag wurden bei 8 % der Patienten leichte Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Daher darf die Dosis von 10 mg/Tag nicht überschritten werden. Bei niereninsuffizienten Patienten muss sie außerdem unter Berücksichtigung der Kreatininclearance reduziert werden. Insgesamt lassen die begrenzte Zahl der Patienten in den Phase-III-Studien und der limitierte Beobachtungszeitraum keine abschließende Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit der Substanz zu.

## Literatur

1. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–807.
2. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–816.

Tabelle 1

Substanz	Vorteile	Nachteile
Interferon alfa	kurze Behandlungsdauer, lange klinische Erfahrung	parenterale Applikation, schlechte Verträglichkeit, hohe Therapiekosten (ca. 1.600 Euro/Monat)
Lamivudin	orale Applikation, gute Verträglichkeit, Anwendung auch bei dekompenzierter Lebererkrankung, Therapiekosten (ca. 150 Euro/Monat)	häufig Resistenzentwicklung
Adefovir	orale Applikation, wirksam auch bei Lamivudin-Resistenz, Anwendung auch bei dekompenzierter Lebererkrankung möglich	geringe klinische Erfahrung, hohe Therapiekosten (ca. 800 Euro/Monat)

3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al.: Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001; 358: 718–723.

4. Xiong X, Flores C, Yang H et al.: Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998; 28: 1669–1673.

5. Thabut D, Ratziu V, Bernard-Chabert B et al.: Unsuccessful rescue therapy with adefovir dipivoxil for lamivudine resistant HBV in a patient with liver failure. *Gut* 2003; 52: 614.

6. Xiong S, Yang H, Westland CE et al. Resistance surveillance of HbeAg-chronic hepatitis B patients treated for two years with adefovir dipivoxil (ADV) (Abstract 38th Annual Meeting of the Euro-

pean Association of the Study of the Liver 2003).

7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus

statement (short version): *J Hepatol* 2003; 38: 533–540.

*Dr. med. Oliver Zolk, Erlangen  
zolk@pharmakologie.uni-erlangen.de  
Dr. med. Jens Peter Bork, Erlangen*

## FAZIT

Aufgrund der geringen klinischen Erfahrungen und der fehlenden direkten Vergleichsstudien mit Interferon alfa und Lamivudin kann Adefovir noch nicht als gleichwertige therapeutische Alternative zur Behandlung der chronischen Hepatitis B gelten. In bestimmten Therapie-situationen allerdings besitzt Adefovir möglicherweise Vorteile, beispielsweise bei der Behandlung der Lamivudin-resistenten Hepatitis B. In klinisch kritischen Situationen, wie der Prä- oder Posttransplantationssituation, der HBV/HIV-

Koinfektion oder bei hochaggressivem Verlauf der Hepatitis B mit raschem Fortschreiten zur Leberzirrhose, kann der Einsatz von Adefovir erwogen werden. Dagegen sollte Lamivudin als gut etabliertes und relativ kostengünstiges Medikament für die zahlenmäßig überwiegenden Fälle einer unkomplizierten chronischen Hepatitis B ohne Zirrhose weiterhin bevorzugt werden, solange für Adefovir keine deutliche therapeutische Überlegenheit nachgewiesen werden kann.

## Elektrokrampftherapie bei schweren Depressionen?

Bei der Elektrokrampftherapie (EKT) wird ein elektrischer Stimulus in das Gehirn geleitet, um einen epileptischen Anfall auszulösen. Entscheidend soll dabei die Anfallsauslösung sein, nicht andere Effekte des Stroms. Die Wirksamkeit der EKT in der Behandlung der schweren Depression ist gut gesichert (Nobler und Sackeim 2000, Fink 2001, Geddes et al. 2003). Es gibt viele kontrollierte Versuche, die die Überlegenheit der EKT gegenüber Placebo nachgewiesen haben, aber auch gegenüber simulierter EKT und verschiedenen medikamentösen Behandlungen (American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapie 1990, American Psychiatric Association 2000). Die Besserungsraten liegen zwischen 60 und 80 % und werden meist nach 2–4 Wochen erreicht (Kennedy et al. 2001). In Deutschland werden zwei Behandlungen pro Woche, in anderen Ländern auch drei Behandlungen gegeben. Die unilaterale Applikation ist im Gegensatz zur bilateralen EKT mit geringeren, vorübergehenden Gedäch-

nisverlusten (antero- und retrograde Amnesien) verbunden, war aber in einigen Studien und bei bestimmten Patienten weniger wirksam (Sackeim et al. 1993). Normalerweise werden für die Remission einer depressiven Phase 6–12 Behandlungen benötigt, selten mehr als 20.

Es gibt erst wenige kontrollierte Studien, in denen die EKT mit einer medikamentösen Therapie, z. B. mit SSRI, neueren Antidepressiva oder Neuroleptika, verglichen wird.

### Indikation

Methode der ersten Wahl ist die EKT bei schweren depressiven Erkrankungen mit starker Wahnsymptomatik (psychotische Depression), bei therapieresistenter Depression, bei Krankheitsbildern mit Stupor und Kachexie und bei schwerer Suizidalität. Weiter besteht eine Indikation bei katatonen Syndromen und perniziöser Katatonie. Auch bei Patienten, bei denen ein sehr gutes Ansprechen

auf das Verfahren bekannt ist, kann die EKT Mittel der ersten Wahl sein. Ohne medikamentöse Behandlung oder andere weiterführende Therapien hält der Effekt der EKT nur über einige Monate an. Die Rückfallrate wird auf 50–95 % in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung geschätzt (Bourgon und Kellner 2000). Es gibt eine kontrollierte Studie, in der Paroxetin und Imipramin der Placebogabe in der Rückfallverhütung nach EKT überlegen waren (Lauritzen et al. 1996). Medikamente, die vor der EKT nicht gewirkt haben, sollten für die Rezidivprophylaxe nach der EKT nicht verwendet werden.

### Nebenwirkungen und Kontraindikationen der EKT

Wegen der mit der Narkose verbundenen Risiken ist die EKT bei unkomplizierten, nicht psychotischen depressiven Patienten nicht die Methode der ersten Wahl. Hinzu kommen meist vorübergehende, jedoch bei älteren Patienten oft sehr aus-



geprägte und länger andauernde Verwirrheitszustände, die postiktal auftreten und mit Gedächtnisausfällen verbunden sind. Diese betreffen Inhalte in zeitlicher Nähe zur EKT stärker als länger zurückliegende Ereignisse, persönlich Bedeutsames weniger als Irrelevantes. Die Gedächtnisausfälle bilden sich in der Regel innerhalb weniger Tage zurück (Nobler und Sackeim, 2000). Außer den genannten UAW findet man selten Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Übelkeit. Eine gute Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass es keine Hinweise auf strukturelle Schäden des Hirngewebes gibt (Devanand et al. 1996). Zu den Kontraindikationen der EKT zählen erhöhter intrakranieller Druck, ausgeprägte zerebrovaskuläre Insuffizienz sowie kardiovaskuläre Erkrankungen,

z.B. nach Myokardinfarkt oder Ischämie, bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Arrhythmien, nach Schrittmacherimplantation und v.a. bei abdominalen Aneurysmen.

In erster Linie wird das Verfahren bei stationären Patienten angewendet, zunehmend aber auch ambulant, insbes. bei der sog. Erhaltungs-EKT, die prophylaktisch gegeben wird, wenn eine erneute Phase noch nicht aufgetreten ist.

### Literatur beim Autor

*Prof. Dr. med. Hans Jörg Gaertner,  
Tübingen  
hansjoerg.gaertner@med.uni-tuebingen.de*

## FAZIT

Auch wenn heute eine große Anzahl verschiedener Antidepressiva zur Verfügung steht, gibt es Indikationen für die Elektrokrampftherapie (EKT), so z. B. bei schweren depressiven Erkrankungen mit starker Wahnsymptomatik (psychotische Depression) und bei therapieresistenten Verläufen. Bei unkomplizierten, nicht psychotischen depressiven Patienten ist die EKT nicht Therapie der ersten Wahl.

## Inhalatives Magnesiumsulfat beim schweren Asthmaanfall?

In der Therapie des Asthmaanfalles kann – zusätzlich zu einer Standardtherapie – die intravenöse Gabe von 2 g Magnesiumsulfat zur Dilatation der Bronchien als relativ gut etabliert angesehen werden (1). Dieser Effekt wird besonders im schweren Asthmaanfall ( $FEV_1 < 30\%$  des Sollwertes) beobachtet.

In einer randomisierten Studie wurde jetzt die Wirksamkeit einer isotonen Magnesiumsulfatlösung als Lösungsmittel für die Inhalation von Salbutamol im schweren Asthmaanfall untersucht (2). Patienten, welche sich wegen eines schweren Asthmaanfalles ( $FEV_1 < 50\%$  des Sollwertes) in den Notaufnahmen zweier Universitätskliniken in Neuseeland vorstellten, erhielten initial Salbutamol (2,5 mg via Düsenvernebler) und 100 mg Hydrocortison i.v. Falls 30 Min. später der  $FEV_1$ -Wert immer noch  $< 50\%$  des Sollwertes war, wurden die Patienten in zwei Behandlungsarme randomisiert. In beiden Therapiearmen erhielten die Patienten weitere drei Inhalationen mit Salbutamol (jeweils 2,5 mg via Düsenvernebler) im Abstand von 30 Min. Dabei wurde als Lösungsmittel für Salbutamol im ersten Arm 2,5 ml isotoner Magnesiumsulfatlösung (250 mmol/l; 289 mosmol; 151 mg per Dosis) einge-

setzt, im zweiten Arm normale Kochsalzlösung (2,5 ml). Primärer Endpunkt war der  $FEV_1$ -Wert nach 90 Min. (also 30 Min. nach der letzten Inhalation). Bei 52 auswertbaren Patienten betrug die Differenz der  $FEV_1$ -Mittelwerte 0,37 l (0,13–0,61; 95% Vertrauensbereich;  $p = 0,003$ ) zugunsten der Magnesium-Inhalationsgruppe. Der positive Effekt der Magnesiuminhalation wurde hauptsächlich bei den Patienten mit schwerster Obstruktion ( $FEV_1$ -Wert  $< 30\%$  zum Zeitpunkt der Randomisierung) beobachtet.

### Literatur

1. Silverman RA, Osborn H, Runge J et al.: IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 2002; 122: 489–497.
2. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M et al.: Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2114–2117.

*Prof. Dr. med. Dieter Ukena,  
Homburg/Saar  
pnduke@uniklinik-saarland.de*

## FAZIT

Die Studie bestätigt, dass inhaliertes Magnesiumsulfat den bronchodilatatorischen Effekt von  $\beta_2$ -Sympathomimetika verstärkt. Weiterhin wird belegt, dass die positive Wirkung von Magnesiumsulfat bei schweren Asthma-Exazerbationen ( $FEV_1 < 30\%$  des Sollwertes) besonders deutlich wird. Magnesiumsulfat (z. B. als Lösungsmittel für die Inhalation von  $\beta_2$ -Sympathomimetika) ist somit eine Therapieoption bei schweren Asthmaanfällen und unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie (z. B. 50–100 mg Prednisolonäquivalent oral oder i.v.; inhalatives  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in hoher Dosierung, auch in Kombination mit Ipratropiumbromid; Sauerstoff).

Im Falle der Inhalation von Magnesiumsulfat ist unbedingt eine isotoner Lösung erforderlich (Herstellung z. B. durch den Krankenhausapotheker). Hypotone oder hypertone Magnesiumsalzlösungen induzieren eine Bronchokonstriktion. Eine Aussage zum Stellenwert des Magnesiumsulfats in der Therapie der schweren COPD-Exazerbation ist nicht möglich.

# Was leisten pflanzliche Sterole als Diätetika zur Senkung hoher Lipidwerte?

Seit Beginn der fünfziger Jahre werden pflanzliche Sterole (Phytosterole, Phytosterine) und Stanole in der Behandlung der Hypercholesterinämie verwendet. Strukturell eng mit Cholesterin verwandt, unterscheiden sie sich von diesem nur durch geringe Modifikationen der Seitenkette. Nicht nur pflanzliche Sterole, sondern auch ihre Delta-5-gesättigten Analoga, sog. pflanzliche Stanole wie z.B. Sitostanol, finden Anwendung in der diätetischen Behandlung des erhöhten Serum-Cholesterins.

## Physiologie und Wirkung

Mehr als 40 verschiedene pflanzliche Sterole wurden bisher identifiziert, quantitativ sind jedoch nur Sitosterin (24-Ethyl-Cholesterin) und Campesterin (24-Methyl-Cholesterin) von Bedeutung. Pflanzliche Sterole kommen ubiquitär in der Pflanzenwelt vor und werden in annähernd gleicher Menge wie Cholesterin mit der Nahrung zugeführt. Im Gegensatz zu Cholesterin, das im Mittel zu ca. 50% im Darm resorbiert wird, werden pflanzliche Sterole nur zu ca. 5 bis 15% resorbiert und nicht weiter im Körper verstoffwechselt, sondern über die Galle ausgeschieden. Pflanzliche Sterole werden wie Cholesterin im Dünndarm in Mizellen gelöst, transportiert und konkurrieren mit Cholesterin um die gleichen Transportmechanismen bei der Resorption. Pflanzliche Sterole und Stanole hemmen – in größeren Mengen verabreicht – über diesen Mechanismus die intestinale Resorption von Cholesterin und sind so in der Lage, Gesamt- und LDL-Cholesterin zu senken.

## Präparate

Aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit müssen pflanzliche Sterole und Stanole, wenn sie in größerer Menge verabreicht werden sollen, in fetthaltigen Lebensmitteln gelöst appliziert werden. Daher werden sie üblicherweise in Margarine

oder anderen Brotaufstrichen, in Form von Milch- bzw. Joghurt-Mixgetränken oder speziellen Nahrungsriegeln vertrieben. Die Produkte enthalten überwiegend Sitosterin und in geringerer Menge Campesterin. In Deutschland steht zur Zeit nur ein Produkt in Form einer fettreduzierten Margarine (Becel® proactiv) zur Verfügung. Sitostanol, das ebenfalls die Cholesterinresorption hemmt, selbst aber nur zu weniger als 1% resorbiert wird, ist – im Gegensatz zu vielen anderen Ländern einschließlich verschiedener EU-Länder – in Deutschland bisher nicht als Lebensmittelzusatz erhältlich.

## Dosierung und Anwendung

Um eine nachweisbare Lipidsenkung zu erzielen, müssen pflanzliche Sterole in Dosen von mehr als 1 g/Tag verabreicht werden. Als optimale Dosis werden 1,6–2,0 g/Tag angesehen, die Gabe von mehr als 3 g/Tag scheint keinen zusätzlichen Effekt zu erbringen. Aufgrund des kompetitiven Wirkmechanismus wird die gleichzeitige Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen, doch existieren Hinweise, dass auch eine nur einmal tägliche Einnahme klinische Effekte zeigt.

## Cholesterinsenkende Wirkung

In einer unlängst publizierten Metaanalyse wurden 14 randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zur Senkung des LDL-Cholesterins durch pflanzliche Sterole und Stanole in Margarine bei einer Dosierung von 0,8–4,0 g/Tag und Behandlungsdauern von zehn Tagen bis zu 12 Monaten untersucht. Für Dosen von 2 g und mehr pro Tag fand sich eine Senkung des LDL-Cholesterins um 13–21 mg/dl. Abhängig von den Ausgangswerten entspricht dies einer Senkung von 5–14%. Dabei ergab sich kein Unterschied in der Effizienz von pflanzlichen Sterolen und Stanolen. Während sich durch pflanzliche Sterole bzw. Stanole ein ebenfalls positiver Ef-

fekt auch für das Gesamtcholesterin nachweisen lässt, sind die Effekte auf HDL-Cholesterin und Triglyzeride klinisch irrelevant. Studien zur Kombination mit Statinen zeigen einen synergistischen Effekt, sodass sich der lipidsenkende Effekt von Statinen durch die cholesterinresorptionshemmende Wirkung von pflanzlichen Sterolen bzw. Stanolen verbessern lässt.

## Klinische Endpunktstudien

Trotz der mehrjährigen Verfügbarkeit entsprechender Produkte liegen keine Studien zu Endpunktereignissen vor. Lediglich ein vor mehr als 40 Jahren publiziertes Abstrakt berichtet von einer signifikanten Abnahme der Sterblichkeit von Postinfarkt-Patienten, die mit Sitosterin behandelt wurden. Allerdings werden darin keine näheren Angaben zum Design der Studie und zur verwendeten Sitosterindosis gemacht.

## Sicherheit und Verträglichkeit

Die Verträglichkeit moderner Zubereitungen ist sehr gut und unterscheidet sich nicht von nicht-angereicherten Produkten. Es liegen zahlreiche tier- und humanpharmakologische Studien zur Sicherheit und Unbedenklichkeit vor, bezüglich der Langzeitsicherheit am Menschen fehlen entsprechende Daten jedoch. Während pflanzliche Stanole sowohl die Resorption von Cholesterin wie auch von pflanzlichen Sterolen hemmen und dabei selbst nur marginal resorbiert werden, steigt die Konzentration pflanzlicher Sterole im Serum unter deren Gabe stark an. Zumindest in sehr hohen Plasmakonzentrationen sind Sitosterin und Campesterin selbst atherogen, wie sich eindrucksvoll am Krankheitsbild der homozygoten Sitosterinämie (Phytosterolämie) belegen lässt. Daher kann bei lebenslanger Zufuhr unphysiologisch hoher Dosen pflanzlicher Sterole dieses Risiko abschließend nicht sicher eingeschätzt werden.

## Kosten

Für die in Deutschland erhältliche Margarine Becel® proactiv betragen die Kosten durchschnittlich ca. 5,39 Euro pro 500 g Margarine. Bei einer empfohlenen täglichen Zufuhr von 20–25 g, entsprechend 1,6–2,0 g Phytosterolen, betragen die Behandlungskosten ca. 0,22–0,27 Euro pro Tag.

## Klinische Empfehlung

Die amerikanischen Therapieleitlinien zur Behandlung der Hyperlipidämie (NCEP ATP III) empfehlen die diätetische Einnahme von pflanzlichen Sterolen/Stanolene als begleitende therapeutische Maßnahme. Ausgehend davon, dass das LDL-Cholesterin um ca. 20 mg/dl ge-

senkt werden kann, wäre zwar eine rechnerische Reduktion des Zwei-Jahres-KHK-Risikos bei älteren Patienten um > 20% zu erwarten, doch stehen gerade hierfür die klinischen Beweise aus. Aufgrund der nicht unerheblichen Kosten, der unklaren Langzeitsicherheit und der fehlenden Endpunktdaten ist eine generelle Empfehlung zur lebenslangen Einnahme hochdosierter pflanzlicher Sterolpräparate zur Zeit nicht zu geben.

## Hinweis

Das Literaturverzeichnis kann auf der Homepage der AkdÄ unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abgerufen werden.

*PD Dr. med. Thomas Sudhop, Bonn  
sudhop@uni-bonn.de*

## FAZIT

Mit pflanzlichen Sterolen bzw. Stanolen angereicherte Margarine ist in der Lage, das Cholesterin zu senken. Der Effekt ist im Vergleich zu Lipidsenkern moderat und bezieht sich überwiegend auf LDL- und Gesamtcholesterin, während HDL-Cholesterin und Triglyzeride nicht relevant beeinflusst werden. Aufgrund fehlender Endpunktdaten und unklarer Sicherheitsdaten für pflanzliche Sterole ist eine lebenslange Einnahme dieser Präparate zur Zeit nicht generell zu empfehlen.

# ACE-Hemmer besser als Diuretika? Eine australische Studie zum ALLHAT-Thema

Nach Publikation der ALLHAT-Studie im Dezember 2002 fanden sich viele in ihrer Meinung bestätigt, dass Diuretika für alle Hypertoniker die besten Antihypertensiva sind (1;2). Dabei sah man weitgehend über die für unsere Verhältnisse wenig repräsentative Studienpopulation, die ungleiche Blutdruckeinstellung in den Behandlungsarmen und andere Details hinweg. Am 23.04.2003 ließ eine Ersatzkasse in einer Pressekonferenz vorrechnen, dass sie jährlich 80 Mio. Euro sparen könne, wenn in Zukunft nicht 10%, sondern 70% der Hypertoniker mit einem Saluretikum behandelt würden (3). Verschwiegen wurde, dass es nach einer am 13.02.2003 erschienenen Publikation durchaus eine große Patientengruppe gibt, die von einer mit einem ACE-Hemmer begonnenen Hochdrucktherapie eher profitiert als von einem initialen Saluretikaeinsatz (4).

In dieser Untersuchung aus Australien wurden 6083 Patienten im Alter von 65–84 Jahren (im Mittel 72) randomisiert

prospektiv zwar offen, aber mit verblinder Endpunktauswertung behandelt, d.h., dass bei der endgültigen Feststellung eines kardiovaskulären Ereignisses der Auswertende nicht wusste, welche Therapie der Patient erhielt. Die Hausärzte begannen bei den ausschließlich weißen, „relativ gesunden“ Studienteilnehmern mit einem mittleren Body Mass Index von 27 kg/m<sup>2</sup> (ALLHAT 29,7) die antihypertensive Therapie entweder mit einem Saluretikum (vorzugsweise Hydrochlorothiazid) oder mit einem ACE-Hemmer (vorzugsweise Enalapril). Eine Zusatzmedikation erhielten 36% der Patienten. Es handelte sich dabei um Kalziumantagonisten (bei 24,9 bzw. 22,9%), Betablocker (13,7 bzw. 10,8%) und Angiotensinrezeptorantagonisten (12,4 bzw. 14%, d.h. diese Patienten erhielten ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten!). Nicht dokumentiert ist die Häufigkeit einer Cross-over-Medikation, d.h. einer Saluretikagabe in der ACE-Hemmer-Gruppe bzw. einer ACE-Hemmer-Medikation bei den Saluretikapatienten.

Über die Studiendauer von 4,1 Jahren gelangen in beiden Studienarmen nahezu identische Blutdruckeinstellungen. Primäre Endpunkte waren alle kardiovaskulären Ereignisse und Tod jedweder Ursache. Unter der auf ACE-Hemmern basierenden Therapie traten sie mit einer Rate von 5,61/100 Patientenjahre auf, unter einer Diuretika-basierten Behandlung mit einer Rate von 5,98/100 Patientenjahre. Die berechnete Hazard Ratio von 0,89 lag mit  $p = 0,05$  an der Signifikanzgrenze. Um ein Ereignis mehr zu vermeiden, beträgt die NNT/Jahr 270. Bei einer Differenzierung post hoc nach Männern und Frauen betrug die Hazard Ratio für Männer 0,83 ( $p = 0,02$ ) und für Frauen 1,0 ( $p = 0,98$ ). Die Untergruppen waren praktisch gleich groß. Die Gesamtzahl der Ereignisse war bei Frauen mit 524 jedoch deutlich geringer als bei Männern mit 907. Die Autoren diskutieren, dass ACE-Hemmer für die Behandlung von Patienten mit höheren Risiken besonders geeignet sind, wie auch andere Untersuchungen gezeigt haben.

## Literatur

1. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT): JAMA 2002; 288: 2998–3007.
2. Anlauf M: Ist die ideale antihypertensive Billigtherapie gefunden? – Anmerkungen zur ALLHAT-Studie. AVP – Arzneiverordnung in der Praxis 2003; 19: 6–7.
3. Anlauf M, Hense HW: Echte und vermeintliche Sparpotenziale in der Hochdrucktherapie. Neues aus dem Zauberhut. Dtsch Med Wochenschr 2003; 123: 1557–1559.
4. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al.: A comparison of outcomes with angioten-

sin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583–592.

## FAZIT

Bei über 65-Jährigen kann die Einleitung einer antihypertensiven Therapie mit einem ACE-Hemmer v. a. bei Männern Vorteile im Vergleich zum Therapiebeginn mit einem Diuretikum haben. Die Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen sind jedoch gering, sodass sie nach wie vor als alternative Möglichkeiten für den Behandlungsbeginn bei Hochdruck angesehen werden können. Über ihren jeweiligen Einsatz sollten daher v. a. individuelle Patienteneigenschaften entscheiden. So profitieren

möglicherweise insbes. ältere Männer eher von einer ACE-Hemmer als von einer Saluretikatherapie. Bei allen publizierten Vergleichsstudien zwischen Antihypertensiva sollte nicht vergessen werden, dass heute nur noch nach kleinen Differenzen zwischen großen, aus ethischen Gründen nicht mehr erfassbaren Haupteffekten auf Morbidität und Mortalität gefahndet wird, die weitgehend substanzunabhängig allein durch die Drucksenkung bewirkt werden.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf,  
Bremerhaven  
manfred.anlauf@zkr.de*

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Lithiumsalze zur Prävention von Depressionen und Manien – immer noch Mittel der ersten Wahl?

Lithium, das leichteste Alkalimetall mit der Ordnungszahl 3 im Periodensystem der Elemente, ist ein in vieler Hinsicht besonderes Pharmakon. Es entfaltet – im Unterschied zu den meisten anderen, in der Regel komplex-molekular strukturierten Arzneistoffen – seine Wirkung vorrangig intrazellulär. Unter den Psychopharmaka ist es das älteste auch heute noch breit angewandte Medikament. Bereits im 19. Jahrhundert wurde es zur Langzeitbehandlung depressiver Syndrome verwendet, seit der Entdeckung seiner antimanischen Wirksamkeit Mitte des 20. Jahrhunderts wird das Ion systematisch psychopharmakologisch eingesetzt (1).

#### Indikation

Affektive Erkrankungen sind charakterisiert durch ihr hohes, lebenslanges Rezidiv- und Suizidrisiko. Sie können unipolar (ausschließlich depressive oder – sehr selten – ausschließlich manische Phasen) oder bipolar (manische und depressive Phasen) verlaufen. Die rückfallverhütende Wirkung von Lithium wurde

vor über 40 Jahren entdeckt und hat die Behandlung der rezidivierenden affektiven Erkrankungen revolutioniert. Millionen Patienten wird hierdurch ein partiell oder vollkommen krankheitsfreies Leben ermöglicht. Zahlreiche kontrollierte Langzeitstudien mit bis zu vierjährigen Beobachtungszeiten belegen die rezidivprophylaktische Wirksamkeit einer Lithiumbehandlung sowohl für die unipolaren als auch für die bipolaren Verläufe (2; 3). Zum gleichen Ergebnis kommen auch Studien aus dem Jahr 2003, die nach modernsten wissenschaftlichen Kriterien durchgeführt wurden, sowie eine Übersichtsarbeit des Cochrane Collaboration Netzwerkes.

In der Akutbehandlung kann im Falle einer manischen Phase aufgrund der guten antimanischen Wirkung auch direkt mit Lithium begonnen werden. Im Falle einer depressiven Phase muss wegen der eher schwach ausgeprägten antidepressiven Wirkung von Lithium häufig zunächst zusätzlich ein Antidepressivum verordnet werden. Konsistente Erkenntnisse aus den letzten zehn Jah-

ren zeigen, dass Lithium neben der rückfallprophylaktischen Wirkung offensichtlich auch eine eigenständige, bislang für kein anderes Pharmakon gezeigte suizidpräventive Wirkung hat (4; 5).

Für den Fall, dass eine Behandlung mit Lithium kontraindiziert oder wirkungslos ist, wurden in den letzten Jahren verschiedene Antiepileptika als Alternative für die Langzeitbehandlung der bipolar affektiven Erkrankung untersucht und propagiert. Für Carbamazepin liegen die besten Studien vor, weshalb dieses in Deutschland als einziges Pharmakon neben dem uneingeschränkt zugelassenen Lithium eine Zulassung für die Langzeitbehandlung bipolar affektiver Erkrankungen besitzt. Für alle anderen Antiepileptika liegen keine ausreichenden günstigen Studien vor. Die einzige kontrollierte Studie zu Valproat in der Rezidivprophylaxe ergab keine Überlegenheit des Antiepileptikums gegenüber Placebo und weist erhebliche methodische Unzulänglichkeiten auf. Eine aktuelle Studie zu Lamotrigin zeigte dessen Überlegenheit gegenüber Placebo in der



Verhütung depressiver Rezidive, jedoch muss die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungsdauer als zu kurz für die zuverlässige Beurteilung der Langzeitwirksamkeit bezeichnet werden.

Antidepressiva, die nur vor depressiven, nicht aber vor manischen Phasen schützen können, sind für die Prophylaxe bipolar affektiver Erkrankungen ungeeignet. Sie kommen jedoch für die Phasenprophylaxe unipolarer Verläufe (nur depressive Phasen) als Alternative zu einer Lithiumtherapie in Betracht. In der Regel muss auch in der Langzeitanwendung die volle Wirkdosis gegeben werden. Faktoren, die eher für die Wahl von Lithium zur Phasenprophylaxe sprechen, sind Hinweise auf einen vermutlich doch bipolaren Verlauf, z. B. hypomane Nachschwankungen nach dem Ende einer depressiven Episode, und bipolare Erkrankungen bei Familienangehörigen sowie ein klassisch phasenhaft ausgeprägter Verlauf mit Symptomfreiheit im interepisodischen Intervall und Suizidalität in der Vorgeschichte. Argumente für die Wahl eines Antidepressivums zur Langzeittherapie sind ein gutes Ansprechen auf das Antidepressivum in der Akutbehandlung der Depression, phasenüberdauernd vorhandene depressive Symptome und sehr häufige depressive Phasen.

Lithium und Carbamazepin, als schon lange etablierte Pharmaka, sind preisgünstig. Die Tagestherapiekosten betragen bei einer Durchschnittsdosis ca. 50 Cent. Bei den Antidepressiva rangieren die Tagestherapiekosten zwischen ca. 55 Cent für die alten „trizyklischen“ Präparate (s. Arzneiverordnungen, 20. Auflage S. 297) und 3,15 Euro für moderne selektive Antidepressiva wie Venlafaxin (Trevilor®). Am teuersten ist das Antiepileptikum Lamotrigin (Lamictal®) mit Tagestherapiekosten von 4,49 Euro.

## Klinische Anwendung

Die Lithiumtherapie ist nicht frei von Risiken und bedarf spezifischer Kenntnisse sowie der Einhaltung gewisser Regeln sowohl seitens des Therapeuten als auch des Patienten (s. Arzneiverordnungen, 20. Auflage, S. 308 und Therapieempfehlungen „Depression“, 2. Auflage). Lithium

besitzt einen relativ schmalen therapeutischen Serumspiegelbereich. Der Serumspiegel wird für die prophylaktische Behandlung in der Regel auf 0,6–0,8 mmol/l eingestellt, wobei die Blutentnahme 12 ± 1 Stunde nach der letzten Lithiumeinnahme erfolgen soll. Bei Unterschreitung des empfohlenen Konzentrationsbereiches ist die Wirkung unzuverlässig, bei Überschreitung kommt es zu einer Zunahme der Nebenwirkungen. Bei dreifacher Überschreitung besteht das Risiko einer gefährlichen, unter Umständen auch lebensgefährlichen Intoxikation. Typische unerwünschte Wirkungen, die bei einem Teil der Patienten auftreten können, sind ein feinschlägiger Tremor der Hände, Polyurie und Polydipsie, eine hypothyreote Stoffwechsellage und Strumabildung, Diarrhö, Übelkeit und Gewichtszunahme. Häufig sind diese Beschwerden nur zu Beginn der Lithiumbehandlung vorhanden oder bessern sich, wenn der Serumspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs abgesenkt wird. Diuretika erhöhen den Lithiumserumspiegel und dürfen daher nicht oder nur mit Einschränkungen mit Lithium kombiniert werden. Dies gilt in abgeschwächter Form auch für ACE-Hemmer und viele nichtsteroidale Antiphlogistika.

In der Neueinstellungsphase muss die Serumspiegelbestimmung wöchentlich stattfinden; die Abstände werden dann vergrößert. Bei stabil eingestellten Patienten genügt eine Serumspiegelkontrolle einmal im Vierteljahr. Die Lithiumspiegel werden von nahezu allen Laboren bestimmt, die Kosten betragen etwa das Doppelte einer Natriumkonzentrationsmessung. Da Lithium ausschließlich renal eliminiert wird, sollten Serumkreatinin und Serumelektrolyte (inkl. Kalzium) sowie Blutbild und Schilddrüsenhormone kontrolliert werden. Vor Beginn einer Lithiumbehandlung sowie in der ersten Zeit der Behandlung sind diese Kontrollen häufiger, später mindestens einmal im Jahr erforderlich. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt sein, dass starke Flüssigkeitsverluste (z. B. bei starkem Schwitzen, Fieber, Diarrhö oder Erbrechen) ohne ausreichenden Volumenersatz das Risiko einer Lithiumintoxikation bergen. Außerdem sollten sie die Symptome einer begin-

nenden Intoxikation, wie grobschlägiger Tremor, Ataxie, Dysarthrie und Vigilanzminderung, kennen.

## Literatur

1. Roderer S: Periodische Depressionszustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese. Reprint der Ausgabe von 1896 zum 100-jährigen Erscheinen der deutschen Übersetzung von Hans Kurella. Regensburg, 1996.
2. Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. World J Biol Psychiatry 2002; 3: 69–86.
3. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M: Bipolar disorder. Lancet 2002; 359: 241–247.
4. Müller-Oerlinghausen B: Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251 Suppl 2: II72–II75.
5. Wolfersdorf M, Felber W: Suizide und Parasuizide bei Lithiumpatienten in der lithiumwirksamen und lithiumunwirksamen Zeit. In: Felber W: Suizidologie. Regensburg, 1995: 205–214.

*Dr. med. habil. Tom Bschor, Dresden  
bschor@mailbox.tu-dresden.de  
Ute Lewitzka, Dresden*

## FAZIT

Lithium ist das Pharmakon zur Phasenprophylaxe rezidivierender affektiver Erkrankungen, dessen Wirkung mit Abstand am besten belegt ist. Kontrolliert und mit richtiger Indikation angewandt, führt die Substanz bei einem Großteil der Patienten zu Rezidivfreiheit oder zu einer deutlichen Abmilderung des Krankheitsverlaufes. In nationalen und internationalen Übersichtsarbeiten und Leitlinien wird Lithium unverändert als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe rezidivierender affektiver Erkrankungen empfohlen. Die Behandlung mit Antiepileptika kommt nur als Mittel der zweiten oder dritten Wahl in Betracht und stellt mit Ausnahme von Carbamazepin eine Off-label-Anwendung dar.

# Fünf Jahre Viagra® – und was bietet die Konkurrenz?

Als wirkungsvollste und bequemste Form der Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) gilt die orale Einnahme eines selektiven Hemmstoffs der Phosphodiesterase-5 (PDE-5). Seit der Einführung des ersten selektiven PDE-5-Inhibitors, Sildenafil (Viagra®), wurden weltweit bisher über 20 Mio. Männer damit behandelt. Voraussetzung für die Wirksamkeit der PDE-5-Hemmer ist eine sexuelle Stimulation. Diese steigert die Freisetzung von Neurotransmittern sowie die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Endothelzellen der Schwellkörper, was die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) anregt. Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Penis und zu einem verstärkten Bluteinstrom in die Schwellkörpergefäße. PDE-5-Inhibitoren hemmen den Abbau von cGMP und ermöglichen bzw. verlängern so die Erektion.

## Pharmakokinetik

Vor kurzem wurden neben dem bislang bekannten PDE-5-Inhibitor Sildenafil zwei neue Präparate, Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®), eingeführt. Alle drei wirken durch denselben pharmakologischen Mechanismus. Während die Pharmakokinetik von Sildenafil und Vardenafil relativ ähnlich ist (HWZ ca. 4 Std.), zeichnet sich Tadalafil durch eine längere Zeit bis zum Erreichen des maximalen Wirkspiegels (2 Std.) sowie eine längere Halbwertszeit (knapp 18 Std.) aus. Ob dies für den Patienten einen Vor- oder einen Nachteil darstellt, ist bisher unklar. Dem Patientenwunsch nach ungeplanter, spontaner Sexualität, möglichst unabhängig vom Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme, könnte die lange HWZ von Tadalafil entgegenkommen. Andererseits besteht bei regelmäßiger Einnahme in kurzen Intervallen Kumulationsgefahr.

Vom experimentell-pharmakologischen Profil her unterscheiden sich die drei Substanzen nicht. Nach den vorliegenden klinischen Daten sind sie auch beim

Patienten gleich effektiv: Eine vergleichbare Wirksamkeit (Erektion bei über 80% der Patienten mit ED) wurden in verschiedenen Studien für 20 mg Vardenafil, 100 mg Sildenafil sowie 25 mg Tadalafil beobachtet. Direkte Vergleichsstudien zwischen den Substanzen, die einen validen Wirksamkeitsvergleich ermöglichten, sind bisher nicht veröffentlicht. Der Vergleich der großen Zulassungsstudien zeigt hinsichtlich der Besserung der Erektionsfähigkeit keine wesentlichen Unterschiede. Indirekte Substanzvergleiche durch die Betrachtung unterschiedlicher Studien sind nur eingeschränkt möglich, da die Patientenkollektive hinsichtlich des Schweregrades der ED sowie der für die Wirksamkeit wohl ganz entscheidenden Vorerkrankungen nur wenig vergleichbar sind.

## Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen

Die typischen Nebenwirkungen einer PDE-5-Inhibition sind Kopfschmerzen, Gesichtsrötungen (Flush) sowie Verstopfung der Nase. Auch angesichts dieser Nebenwirkungen scheint nach der bisherigen Datenlage kein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Substanzen zu bestehen. Allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass die Datenlage für die beiden neuen Substanzen nicht so gut ist wie für Sildenafil, sodass eine endgültige Beurteilung vorerst nicht möglich ist. Bis auf weiteres muss daher auch davon ausgegangen werden, dass die Gefahren der PDE-5-Inhibition – Hypotension, Tachykardie und das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko, besonders in gefährdeten Patientenkollektiven – für alle drei Substanzen in ähnlicher Weise bestehen. Auch wenn eine FDA-Untersuchung zu dem Schluss kam, dass keine erhöhte Mortalität durch die Verwendung von Sildenafil zu beobachten war, sollten bestimmte Risikogruppen wie Patienten mit kürzlich zurückliegendem Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie Patienten unter der Einnahme von Nitraten oder anderen NO-freisetzenden Medikamenten (z. B.

Molsidomin oder Amylnitrat) grundsätzlich keine PDE-5-Inhibitoren einnehmen (1). Das Gleiche gilt für alle bisher bekannten Kontraindikationen von Sildenafil. Aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden, wenn gleichzeitig HIV-Proteaseinhibitoren, Makrolide oder Ketoconazol eingenommen werden.

Die Therapiekosten der Substanzen sind vergleichbar. Die Substanzen können in der Regel nicht zu Lasten der GKV verordnet werden. Der das Rezept aus-schreibende Arzt sollte sich stets der Verantwortung bewusst sein, dass er einen unter Umständen polymorbiden Patienten einer nicht unerheblichen körperlichen Belastung und damit einem erhöhten Risiko aussetzt.

## Literatur

1. Wysowski DK, Farinas E, Swartz L: Comparison of reported and expected deaths in sildenafil (Viagra) users. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1331–1334.

*Dr. med. Armin Leitenberger, Bremen*  
*Prof. Dr. med. Kurt Dreikorn, Bremen*  
[dreikorn@uni-bremen.de](mailto:dreikorn@uni-bremen.de)

*Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen*  
[muehlbauer@klinpharm-bremen.de](mailto:muehlbauer@klinpharm-bremen.de)

## FAZIT

Alle drei Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Tadalafil, Vardenafil und Sildenafil) sind in etwa gleich wirksam, gleich teuer und haben das gleiche UAW-Profil. Tadalafil hat eine HWZ von rund 18 Std., während die beiden anderen Substanzen eine HWZ von vier Std. haben. Ob diese längere HWZ einen Vorteil darstellt, muss sich in der Praxis erweisen.

## Keine ACE-Hemmer in der Schwangerschaft!

Dass ACE-Hemmer in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, weil sie zu Fehlbildungen führen können, ist mehrfach betont worden. Hieran erinnert noch einmal der folgende Bericht aus den USA:

Eine Patientin bekam während der Schwangerschaft Benazepril (in Deutschland: Cibacen®). Sie erhielt dieses Arzneimittel von der achten Schwanger-

schaftswoche bis kurz vor der Entbindung. Das Kind hatte multiple Missbildungen, insbesondere der Schädelknochen und der Nieren. Das kleine Mädchen war nicht zu retten und starb an einer Sepsis.

Es sei also noch einmal darauf hingewiesen, dass Schwangere auf keinen Fall mit einem ACE-Hemmer behandelt werden dürfen.

### Literatur

Tareen L, Robinson LK, Mach SM et al.: A case of maternal use of the ACE inhibitor benazepril (Lotensin) during pregnancy resulting in oligohydramnios, hypocalvaria, renal failure and CNS complications. *Teratology* 2001; 63: 286.

Hö

## Sweet-Syndrom und Polyserositis unter Clozapin

Eine seit mehr als 20 Jahren an Schizophrenie leidende 44-jährige Patientin wurde wegen einer Neuroleptika-induzierten Dyskinesie ins Krankenhaus eingewiesen. Sie litt unter akustischen Halluzinationen und der Vorstellung, verfolgt zu werden. Bisher erhielt sie 12 mg Risperidon (Risperdal®) pro Tag. Wegen der aufgetretenen Nebenwirkung wurde die Therapie auf ein anderes atypisches Neuroleptikum, nämlich Clozapin (Leponex®, Generika), umgestellt, wobei die Patientin zu Beginn 25 mg/Tag erhielt. Diese Dosis wurde jeden zweiten Tag um weitere 25 mg bis maximal 150 mg/Tag erhöht. Am achten Behandlungstag klagte die Patientin über Atemnot. Folgende Laborwerte waren auffällig: Leukozyten 13.000/µl, BSG 110 mm/h und CRP 11,6 mg/dl. Die Patientin litt unter wässrigen Diarrhöen sowie Fieber bis 39,5 °C und wurde schließlich delirant. Unter der Annahme einer bakteriellen Infektion wurde ein Therapieversuch mit Levofloxacin unternommen – ohne Erfolg.

Am 16. Tag der Behandlung mit Clozapin entwickelte die Patientin Knöchelödeme. Anhand einer Thoraxaufnahme ließen sich pleurale und perikardiale Ergüsse sowie eine mediastinale Lymphadenopathie nachweisen. Am folgenden Tag trat ein generalisiertes Exanthem

mit erythematösen Papeln und Plaques auf. In der Hautbiopsie zeigte sich eine neutrophile Infiltration der Dermis. Es wurde die Diagnose eines Sweet-Syndromes (akute febrile neutrophile Dermato-se) gestellt. Clozapin wurde abgesetzt. Innerhalb von zwei Wochen verschwanden die perikardialen und pleuralen Ergüsse und alle Laborwerte normalisierten sich. Aus ethischen Gründen wurde keine Reexposition durchgeführt, sodass eine andere Ätiologie nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann (1).

Im Jahr 2001 lag die Zahl der Verordnungen von Clozapin in Deutschland bei rund 450.000 mit einem Gesamtumsatz von 35,8 Mio. Euro (2). Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Stand: 24.07.2003) sind zu Clozapin insgesamt 2.977 Meldungen verzeichnet, darunter acht Fälle einer Polyserositis sowie weitere neun Berichte über einen kombinierten Perikard- und Pleuraerguss. Eine Recherche hinsichtlich der aufgetretenen Symptome ergab, dass Clozapin in einem Drittel (33,3%) aller Meldungen zu „Perikarderguss“ (insgesamt: 192) als möglicher Auslöser angegeben wurde, zu „Pleuraerguss“ (insgesamt: 448) in 8,9% der Fälle. In neun von 29 Berichten zu „Polyserositis“ wurde ebenfalls Clozapin als Ursache genannt.

### Literatur

- Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ: Sweet's syndrome and polyserositis with clozapine. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1947.
- Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002.
- Catalano G, Catalano MC, Frankel Wetter RL: Clozapine induced polyserositis. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 352–356.
- Daly JM, Goldberg RJ, Braman SS: Polyserositis associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1274–1275.

Hö/JDT

### FAZIT

Obwohl die Daten aus dem deutschen Spontanerfassungssystem, der beschriebene Fall sowie weitere publizierte Kasuistiken (3; 4) einen Kausalzusammenhang mit Clozapin zumindest möglich erscheinen lassen, wird in der Fachinformation Leponex® (Stand: Januar 2003) lediglich auf das seltene Auftreten eines Perikardergusses (zusammen mit Perikarditis, Myokarditis) hingewiesen.

# Schwere leukozytoklastische Vaskulitis unter Repaglinid (NovoNorm®): Vorsicht mit der Verordnung bei Leberkranken

Es wird über eine 62-jährige Patientin mit einem Typ-2-Diabetes berichtet, die zugleich an einer chronischen Hepatitis C litt. Die GOT lag bei 74 U/l, GPT bei 86 U/l und die  $\gamma$ -GT bei 45 U/l. Die alkalische Phosphatase betrug 122 U/l. Drei Wochen nach dem Beginn einer Repaglinid-Behandlung entwickelte die Patientin, die keine sonstige Medikation erhielt, rote Papeln an den unteren Extremitäten und am Gesäß. Diese dehnten sich dann über den ganzen Körper aus und es kam zu Ulzerationen. Die Behandlung mit Repaglinid wurde gestoppt. Die Ulzera infizierten sich, die Patientin musste stationär aufgenommen und intravenös mit Antibiotika behandelt werden. Biopsisch ergab sich eine leukozytoklastische Vaskulitis. Die Erscheinungen bildeten sich langsam zurück (1).

Repaglinid wird in der Leber metabolisiert, die Metaboliten werden überwiegend biliär ausgeschieden. Aufgrund die-

ser Pharmakokinetik kann die Plasmakonzentration durch eine Leberfunktions Einschränkung erhöht sein. Der Autor verweist dabei auf eine Arbeit, welche die Blutspiegel unter 4 mg Repaglinid bei je 12 Lebergesunden und Leberkranken untersucht und deutlich höhere Blutspiegel bei den Leberkranken fand. Repaglinid sollte deshalb bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen mit großer Vorsicht gegeben werden.

Für Repaglinid (NovoNorm®), seit August 1998 in Deutschland zugelassen, wurden im Jahr 2001 538.800 Verordnungen registriert. In der Rangliste der nach Verordnungen führenden Arzneimittel kletterte NovoNorm® von Rang 462 auf Rang 290. Die verordneten Tagesdosen stiegen um 48,9% auf 12,3 Mio. DDD (2).

Die Warnung des Autors, Repaglinid nicht bei eingeschränkter Leberfunktion zu verwenden, scheint also berechtigt.

## Literatur

1. Margolin L: Severe leucocytoclastic vasculitis induced by repaglinide in a patient with chronic hepatitis C. Clin Drug Invest 2002; 22: 795–796.
2. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002. **Hö/JDT**

## FAZIT

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich 38 Meldungen zu Repaglinid (Datenstand: 11.07.2003). Darunter findet sich ein Bericht über eine ebenfalls 62-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Repaglinid eine Vaskulitis mit Purpura entwickelte. Auch in diesem Fall bestand eine Hepatitis-Anamnese!

# Immun-Thrombozytopenie nach Losartan (Lorzaar®)

Eine 82-jährige Patientin wurde wegen eines starken Hustenreizes unter Quinapril (Accupro®) auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Losartan (Lorzaar®) umgestellt. Zwei Wochen später stellte sie sich in einem Krankenhaus wegen Nasenbluten und einiger blauer Flecken vor. Blutungen an anderen Stellen wurden nicht beobachtet. Der Hb-Wert betrug 13,7 g/dl, die Leukozyten lagen bei 5800/ml (Neutrophile: 40 %, Lymphozyten: 47 %, Monozyten: 9 %, Eosinophile: 3 %, Basophile: 1 %). Mit 5000/ml bestand eine massive Thrombozytopenie. Die Anamnese ergab keine Hinweise auf eine Blutungsdiathese. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich petechiale Blutungen am gesamten Körper und am Gaumen. Die Patientin erhielt Immunglobulin und Prednison. Losartan wurde abgesetzt. Die Zahl der Thrombozyten stieg innerhalb von einer Woche wieder auf 298.000/ml an. Aus dem engen zeitli-

chen Zusammenhang des Auftretens und Verschwindens der Thrombozytopenie schließen die Autoren auf einen kausalen Zusammenhang mit der Losartan-Therapie (1).

Im Jahr 2001 lagen die verordneten Tagesdosen für Losartan bei 48,5 Mio. DDD, für die Kombination mit Hydrochlorothiazid bei 57,8 Mio. DDD. Es wurde ein Gesamtumsatz von 116 Mio. Euro erzielt (2). Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich zu Losartan (ohne Kombination mit Diuretikum) 222 Meldungen (Stand 24.07.2003), wovon sich fünf auf eine Thrombozytopenie beziehen. Zu allen Monosubstanzen aus der Gruppe der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sind in der Datenbank insgesamt 1118 Berichte erfasst, darunter 18 Meldungen über eine Thrombozytopenie.

## Literatur

1. Ada S, Yalamanchili M, Friedenber W: Immune thrombocytopenia after losartan therapy. Ann Intern Med 2002; 137: 704.
2. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002. **Hö/JDT**

## FAZIT

In der Fachinformation von Lorzaar® plus (Stand: Januar 2003) wird auf eine Thrombozytopenie als mögliche UAW lediglich bei dem Kombinationspräparat (unter Bezug auf den Wirkstoff Hydrochlorothiazid) hingewiesen. Dennoch sollte auch unter einer Monotherapie mit AT<sub>1</sub>-Antagonisten beim Auftreten einer entsprechenden Symptomatik an eine unerwünschte Arzneimittelwirkung gedacht werden.



# Schwere Hypoglykämie durch Interaktion von Clarithromycin und Sulfonylharnstoff

Es wird über zwei ältere Patienten mit einem gut eingestellten Typ-2-Diabetes berichtet. In beiden Fällen wurde mit einem Sulfonylharnstoff-Präparat behandelt, das den Wirkstoff Glibenclamid bzw. Glipizid (in Deutschland nicht im Handel) enthält. Beide Patienten bekamen wegen einer Bronchitis Clarithromycin (Klacid®) in der üblichen Dosierung von 1000 mg/Tag. In beiden Fällen entwickelte sich eine schwere Hypoglykämie mit Blutzucker-Werten von 24 mg/dl bzw. 20 mg/dl. Die Patienten konnten durch rasche intravenöse Glukosegabe gerettet werden. Bei einem der beiden Fälle wiederholte sich das Ereignis durch Unachtsamkeit, wodurch diese UAW als gut gesichert angesehen werden kann.

Die Autoren gehen davon aus, dass Clarithromycin die Sulfonylharnstoffe Gli-

benclamid und Glipizid aus ihrer Proteinbindung verdrängt, wodurch es zu überhöhten Blutspiegeln der ungebundenen Substanz kommt.

In der Fachinformation zu Klacid® wird darauf hingewiesen, dass unter der Therapie mit Clarithromycin Hypoglykämien vorkommen können, meist im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antidiabetika und Insulin.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) sind zu Clarithromycin insgesamt 1039 Meldungen über unerwünschte Wirkungen erfasst (Datenstand: 11.07.2003), darunter 14 Berichte über eine Hypoglykämie. In 12 Fällen wurden zusätzlich orale Antidiabetika bzw. Insu-

lin (bei einigen Patienten auch noch weitere Medikamente) verabreicht.

## Literatur

1. Bussing R, Gende A: Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes Care* 2002; 25: 1659–1661. Hö/JDT

## FAZIT

Da es sich bei Sulfonylharnstoffen und Makroliden um außerordentlich häufig und damit sicher auch oft gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel handelt, sollte insbes. bei Diabetes-Patienten mit dem Auftreten von hypoglykämischen Reaktionen gerechnet werden (1).

# Gefährliche Arzneimittelinteraktionen: Spironolacton mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten

Auf die Gefahr von lebensbedrohlichen Hyperkaliämien durch die Kombination von Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmern haben wir bereits in AVP 3/1995 und 4/2001 aufgrund der Mitteilung von Scheggens et al. hingewiesen. Wie nötig dies war, zeigt eine Arbeit von Wrenger et al., die von 44 Patienten berichtet, die zwischen Januar 1999 und Dezember 2002 mit lebensbedrohlichen Hyperkaliämien in der Nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden und Spironolacton und ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten erhalten hatten.

Tabelle 1: Patientendaten (n = 44)

(-)	Mittelwert	+/- SD
Alter	76	11
Spironolactondosis	88 mg	45
Serumkreatinin	3,2 mg/dl	1,9
Serumkalium	7,7 mmol/l	0,9

Tabelle 2: Verlauf (n = 44)

Wiederbelebung bei der Aufnahme	5
Dialyse unverzüglich erforderlich	37
Keine Erholung der Nierenfunktion	6
Verstorben	2

Nun ist aber die Kombination ACE-Hemmer (oder AT<sub>1</sub>-Antagonist) plus Spironolacton keineswegs grundsätzlich falsch! In der RALES-Studie überlebten herzinsuffiziente Patienten deutlich länger (Risikoreduktion 30%), kombinierte man einen ACE-Hemmer mit einer niedrigen Dosis Spironolacton (25 mg/Tag). Als Ausschlusskriterien galten allerdings ein Serumkreatinin > 2,5 mg/dl sowie ein Serumkalium > 5 mmol/l bei einem mittleren Alter der Patienten von 65 Jahren.

Bei den von Wrenger et al. vorgestellten Patienten waren folgende Besonderheiten auffällig:

1. Die Nierenfunktion war im Schnitt deutlich schlechter als bei den Patienten der RALES-Studie. Das Serumkreatinin lag im Durchschnitt um 0,7 mg/dl über dem dort als Ausschluss definierten Wert. Die Patienten waren außerdem im Schnitt deutlich älter (Tab. 1). Das Serumkreatinin selber lässt aber nur unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Muskelmasse Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu, sodass der Unterschied bezüglich Nierenfunktion eher noch größer gewesen sein dürfte. Die mittlere errechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug nur 22,8 ml/Min. (0,38 SD), d. h. sie lag ungefähr unter einem Viertel der Norm!

2. Die Spironolactondosis war deutlich zu hoch (88 gegenüber 25 mg/Tag bei der RALES-Studie). Gibt man statt 25 aber 75 mg des Aldosteronantagonisten, steigt die

Wahrscheinlichkeit, eine Hyperkaliämie zu bekommen, von 13 auf 24 %.

3. Der Anteil an Diabetikern lag sehr hoch (35 von 44 Patienten, 80 %). Inwieweit dies das Hyperkaliämierisiko beeinflusst, ist unklar (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus?).

Drei Vorschläge zur Risikominimierung:

1. Beachten der Kontraindikationen für die Spironolactongabe (GFR < 30 ml/Min.), Abschätzen der Nierenfunktion mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault:

$$\frac{140 - \text{Lebensalter}}{\text{Kreatinin (mg/dl)}} \times \frac{\text{Gewicht (kg)}}{72} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

2. Begrenzen der Spironolactondosis auf 25 mg/Tag

3. Häufige Kreatinin- und Elektrolytkontrollen (anfangs wöchentlich, später

monatlich), bei sich verschlechternder Herzinsuffizienz, Infekten oder Exsikkose unter Umständen täglich.

Im klinischen Alltag können mögliche Kontraindikationen für Medikamente nicht immer genauso streng wie in Studien beachtet werden. Die Kontrollen sind aus verschiedenen Gründen nicht ebenso engmaschig. Dies ist bei der Gabe von Medikamenten, die potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben können, zu beachten.

Als selektiver Aldosteronantagonist wird demnächst Eplerenon auf den Markt kommen. Sein Effekt auf den Kaliumhaushalt scheint gering zu sein, wie innerhalb kontrollierter Studien gezeigt werden konnte. Es bleibt zu hoffen, dass dies auch für den täglichen Gebrauch in der Praxis zutrifft.

## Literatur beim Autor

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@t-online.de

### FAZIT

Die Kombination von Spironolacton mit einem ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker kann bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien führen. Sie sollte mit strenger Indikation (nur Herzinsuffizienz NYHA III oder IV) eingesetzt werden. Man sollte daher maximal 25 mg Spironolacton pro Tag geben sowie die Patienten engmaschig kontrollieren. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/Min.) ist die Kombination kontraindiziert.

## Schwere Nebenwirkungen pflanzlicher Präparate bei Kindern und Jugendlichen

Ein fünf Jahre alter Junge indischer Abstammung, bei dem eine Enzephalopathie mit Krampfanfällen und Entwicklungsrückstand vorlag, fiel durch eine persistierende Anämie auf. Die Untersuchungen ergaben einen Blut-Bleispiegel von 86 µg/dl (Referenzbereich < 25 µg/dl). Die Ursache war eine tibetanische pflanzliche Vitaminmischung, die in Indien hergestellt wird. Die Tabletten enthielten große Mengen Blei. Es konnte zurückgerechnet werden, dass der Junge innerhalb von vier Jahren 63 g (!) Blei erhalten hatte.

Solche „Therapien“ werden in der Kinderheilkunde zunehmend eingesetzt. Edzard Ernst (Exeter, GB) stellt die nicht selten bedrohlichen Nebenwirkungen anhand von Aufzeichnungen in Datenbanken dar (1). Etwa 20–30 % der Kinderärzte Englands haben derartige Therapien eingesetzt; die Häufigkeit der Anwendungen nimmt weiterhin zu. In England werden 33 % der Kinder mit Asthma und 73 % der Kinder mit bösartigen Erkrankungen entsprechend behandelt. Einige schwerwiegende Neben-

wirkungen unkonventioneller Therapien seien hier angeführt, die von schweren allergischen Reaktionen über Quecksilber- und Bleivergiftungen bis zur Enzephalopathie sowie zu lokalen Verbrennungen und Ulzerationen bei externer Anwendung reichen. Übertragene infektiöse Hepatitiden, Gehirninfectionen, zerebrovaskuläre Affektionen nach Akupunktur (sogar eine Herzmuskelruptur ist beschrieben) oder nach chiropraktischen spinalen Manipulationen sind aufgeführt. Asiatische Pflanzenextraktmischungen (z.B. Jin, Bo Huan) führten zu lebensbedrohlichen Bradykardien bei jungen Kleinkindern. „Dies sind sicherlich keine Einzelfälle, wie auch andere Untersuchungen an 319 Kindern in Taipeh zeigen. Es bestand bei Einnahme von ‚chinesischer Pflanzenmedizin‘ eine eindeutige Korrelation zu erhöhten Bleispiegeln“, wie E. Ernst anmerkte.

In der Publikation wird auf einige pflanzliche Präparate eingegangen, die anscheinend auch unter „normaler Dosierung“ schwerste Nebenwirkungen verursachen (respiratorisches Stress-Syn-

drom, Azidose, Leberzellschäden bis zur veno-okklusiven Komplikation durch Pyrrolizidinalkaloide). Schwere ausgehende Leberzellnekrosen wurden von einem 15-jährigen Kind berichtet, das Gamander-Kapseln erhalten hatte. Einem 13 Jahre alten Jungen mit fulminantem seronegativem Leberversagen wurden Valeriana officinalis (Baldrian) und andere ähnliche Präparate in einer Mischung verabreicht. Nicht minder schwere Komplikationen werden durch rektale Gabe von Eukalyptusöl hervorgehoben. Aus Südafrika wurde über ein „Pediatric Enema Syndrome“ bei 50 Kindern mit schwerster Beeinträchtigung der Atmung, Tachypnoe, Hypotonie, Krampfanfällen und Bewusstseinsverlust berichtet (Mortalitätsrate 43 %). Die Einläufe enthielten meist mehrere pflanzliche Extrakte. Kindern mit insulinabhängigem Diabetes mellitus wurde die Insulintherapie von Heilpraktikern entzogen und durch verschiedene alternative Behandlungsmethoden ersetzt. Bei diesen Kindern kam es rasch zu einem lebensbedrohlichen diabetischen Koma.

Tabelle 1: Beispiele für schwere Nebenwirkungen pflanzlicher Präparate bei Kindern und Jugendlichen

Therapiemaßnahme	Nebenwirkung
Pyrrrolizidinalkaloide in Pflanzen (trank Mutter in großen Mengen als Tee in der Schwangerschaft)	schwere veno-occlusive disease (VOD) Tod des Neugeborenen am 37. Lebenstag Pyrrrolizidin: kanzerogener Naturstoff
Edelgamanderkraut-Kapseln (15-jähriges Mädchen)	ausgeprägter Leberzellschaden mit schweren Nekrosen
Valeriana officinalis (im Rahmen einer Selbstmedikation mit Euphytose, einer Pflanzenextraktmischung)	schwerer Leberschaden > 90 % Hepatozytennekrose
Essigextrakt (lokale Anwendung im Thoraxbereich bei einem Neugeborenen mit Sepsisverdacht)	lokal ausgedehnte chemische Verbrennungen
Inhalation pflanzlicher Präparate (z.B. Eukalyptol bei einem 6-jährigen Kind)	zunehmende Gangstörung, verwaschene Sprache, Schläfrigkeit und Bewusstseinsverlust

Viele Eltern stehen der „Schulmedizin“ zunehmend skeptischer gegenüber. Durch nicht richtig interpretierte oder falsche Informationen in den Medien werden sie immer mehr verunsichert. Manche Ärzte nehmen sich auch nicht die Zeit, in einem Gespräch diese Unsicherheiten auszuräumen. Bei uns in Deutschland besteht leider kein spezielles Register über Nebenwirkungen durch derartige Therapien. Alle Nebenwirkungen (auch bei konventionellen Therapien) sollten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

(AkdÄ) gemeldet werden. Eltern meinen, wenn sie ein pflanzliches Präparat rezeptiert bekommen, so sei dies eine akzeptable und bewährte Alternative zu anderen Präparaten der Schulmedizin. Solange die pflanzlichen Präparate von seriösen Firmen hergestellt werden, kann man schwerwiegende UAW wahrscheinlich rechtzeitig erkennen. Dies gilt aber nicht, wenn sich die Eltern derartige Medikamente aus „dunklen“ Quellen besorgen, insbesondere aus Südostasien oder anderen Ländern, wo solche Präparate frei auf dem Basar zu erhalten sind.

**Literatur**

1. Ernst E: Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. Eur J Pediatr 2003; 162: 72–80.

Prof. Dr. Dr. h.c. F. C. Sitzmann,  
Homburg/Saar  
kifsit@uniklinik-saarland.de

**FAZIT**

Immer wieder setzen Eltern schwer oder/und chronisch kranker Kinder große Hoffnungen in alternative, wissenschaftlich nicht belegte Therapiemethoden. Hintergrundinformationen fehlen – gelegentlich auch bei Ärzten. Die Gefahren der nicht selten bedrohlichen Nebenwirkungen, insbes. durch toxische Beimischungen zu pflanzlichen Präparaten, sind unbekannt. Sie können das Kind aber weit mehr gefährden als die eigentliche Grundkrankheit selbst. Ein aufklärendes – allerdings zeitaufwändiges – Gespräch sollte es möglich machen, die Kinder vor solchen möglicherweise lebensbedrohlichen Behandlungsmethoden zu bewahren.

## Gatifloxacin: Hypoglykämie durch Interaktion mit oralen Antidiabetika

Gatifloxacin (Bonoq®) ist ein hochwirksames Fluorochinolon. Es wird über drei Fälle berichtet, in denen es bei betagten, polymorbiden Patienten, die unter einer Polymedikation standen, zu einer lang anhaltenden Hypoglykämie kam, die hohe Dosen Dextrose intravenös erforderte. Vermutet wurden Interaktionen mit den oralen Antidiabetika Repaglinid (NovoNorm®), Pioglitazon (Actos®) sowie Glimperid (Amaryl®).

Bemerkenswerterweise hat Gatifloxacin keinen Effekt auf die Glukosetoleranz oder die pankreatische Betazellfunktion. In allen drei Fällen konnten später die Antidiabetika weiter gegeben werden,

ohne dass es zu irgendwelchen unerwünschten Effekten kam.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich sechs Verdachtsfälle (Datenstand: 24.04.2003) einer Hypoglykämie in Zusammenhang mit der Anwendung von Gatifloxacin. Bei fünf Patienten wurden neben anderen Arzneimitteln auch verschiedene Antidiabetika verabreicht. In der Fachinformation zu Bonoq® wird unter „Nebenwirkungen“ auf die Möglichkeit einer „schweren Hypoglykämie“ hingewiesen, allerdings nicht auf eine mögliche Interaktion mit anderen Pharmaka.

**Literatur**

1. Menzies DJ, Dorsainvil PA, Cunha BA et al.: Severe and persistent hypoglycemia due to gatifloxacin interaction with oral hypoglycemic agents. Am J Med 2002; 113: 232–234. Hö/JDT

**FAZIT**

Bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden, sollte unter einer Therapie mit Gatifloxacin mit einer verstärkten Blutzuckersenkung gerechnet werden.

# Statin-assoziierte Myopathien

Nicht erst seit der freiwilligen Marktrücknahme durch den Hersteller von Cerivastatin im August 2001 weiß man, dass Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) ein myotoxisches Potenzial besitzen, das in wenigen Einzelfällen zu einer Rhabdomyolyse führen kann. Über die Häufigkeit dieser Statin-induzierten Myopathien ist viel diskutiert und geschrieben worden. In einem Übersichtsartikel zu dieser Problematik werteten die Autoren alle Meldungen vom 1. 1. 1990 bis 31.3. 2002 aus, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Statinen und Myopathien aufzeigen (1).

Ein erstes Problem tritt bei der Definition auf: Es wird nur teilweise zwischen Myopathie (also Muskelbeschwerden jeglicher Genese), Myalgie (Muskelbeschwerden ohne Erhöhung der Serum-CK), Myositis (Muskelschmerzen mit CK-Erhöhung) und Rhabdomyolyse (Muskelschmerzen und Erhöhung der CK > 10fach über dem oberen Normalwert mit erhöhtem Serumkreatinin) unterschieden. In plazebokontrollierten klinischen Studien mit großen Patientenzahlen wurde über Myalgien in der Größenordnung von 1,2–5,0% unter den verschiedenen Statinen berichtet, die nur unwesentlich über den Plazeboraten (1,1–2,3%) lagen.

In einer zeitlich erweiterten Literatursuche (vom 1. 1. 1990 bis 31.3.2002) identifizierten die Autoren in der Oscan FDA-Datenbank 3.339 Fälle einer Statin-assoziierten Rhabdomyolyse (Tab. 1). Etwa die Hälfte dieser Patienten war zwischen

51 und 75 Jahre alt, bei 64% der Fälle war eine Krankenhausaufnahme notwendig, und 7,8% der Patienten verstarben. Alle diese Angaben beruhen auf einem freiwilligen UAW-Meldesystem der behandelnden Ärzte, die keine einheitliche Definition der Rhabdomyolyse benutzten. Anhand von Verordnungszahlen wurden für tödlich verlaufende Rhabdomyolysen Inzidenzzahlen geschätzt (Tab. 1).

Im Rahmen von kontrollierten Studien wurden bei 83.858 Patienten, die randomisiert entweder Plazebo oder ein Statin erhielten, nur 49 Fälle von Myositis (44 unter Plazebo) und sieben Fälle von Rhabdomyolyse (fünf unter Plazebo) unter Statinbehandlung beobachtet, was die große Sicherheit dieser Medikamente (unter Studienbedingungen) dokumentiert (1). Auch in der Heart Protection Study, bei der 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin oder Plazebo im Mittel für fünf Jahre erhielten, wurden Rhabdomyolysen (definiert als CK-Werte > dem 40fachen des oberen Normalwerts) extrem selten (fünf Fälle unter dem Statin, drei Fälle unter Plazebo) beobachtet (2).

Tabelle 3: Risikofaktoren

Hohe Serum-Statinkonzentrationen
Eingeschränkte Nierenfunktion
Eingeschränkte Leberfunktion
Hypothyreose
Hohes Alter
Diabetes
Komedikation (Tab. 2)

In etwa 55–58% der Fälle von Rhabdomyolyse waren andere Arzneistoffe (Tab. 2) involviert, die möglicherweise die Pharmakokinetik bzw. den Stoffwechsel der Statine veränderten. Als Mechanismen für die Myotoxizität werden Interaktionen auf der Ebene des Statin-metabolismus sowie bei Verteilungs- und transmembranösen Transportvorgängen diskutiert; auch könnte die unterschiedliche Lipophilie der Statine für ihre mehr oder minder ausgeprägte Aufnahme in die Muskelzelle von Bedeutung sein. Für Gemfibrozil wurde kürzlich gezeigt, dass es die Glukuronidierung von Statinen hemmt, was zu einer Erhöhung der aktiven Säureform von Cerivastatin, Atorvastatin und Simvastatin führen kann (3). Für die Statin-induzierten Myopathien werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Eine Übersicht findet sich bei (1).

Tabelle 2: Gefährliche Komedikation

Fibrate
Ciclosporin
Makrolidantibiotika
Warfarin
Digoxin
Azolantimykotika u. a.

Aus den Erkenntnissen zu den Risikofaktoren (Tab. 3) und der Komedikation lassen sich Maßnahmen zur Minimierung des Risikos ableiten (Tab. 4).

Wenn aufgrund von Muskelschmerzen und/oder einem starken ( $\geq 10$ fachen) Anstieg der CK das Statin abgesetzt wurde, sollte Symptombfreiheit abgewartet werden, ehe evtl. ein anderes Statin (z. B. Atorvastatin, Pravastatin oder Fluvastatin, da diese die geringsten Rhabdomyolyse-Inzidenzen aufzuweisen scheinen) in niedriger Dosierung versucht wird. Diese niedrigen Dosen könnten dann zur Erzielung einer ausreichenden LDL-Cholesterinreduktion evtl. mit Ezetimib kombiniert werden, da unter dieser Kombination nach heutiger (noch sehr vorläufiger) Erkenntnis nicht mit einem erhöhten Myopathierisiko zu rechnen ist.

Tabelle 1: Zahlen der FDA-Datenbank (n = 3.339)

Substanz	Anteil an den 3.339 gemeldeten Fällen von Rhabdomyolyse (Angabe in %)	Geschätzte Inzidenz letaler Rhabdomyolysen auf 1 Mio. Verschreibungen
Cerivastatin	57	3,16
Simvastatin	18	0,12
Atorvastatin	12	0,04
Pravastatin	7	0,04
Lovastatin	4,4	0,19
Fluvastatin	1,6	0
Summe	100	(-)



## Literatur

1. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 289: 1681–1690.
2. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial: Lancet 2002; 360: 7–22.
3. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B et al.: Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301: 1042–1051.

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Klotz, Stuttgart  
ulrich.klotz@ikp-stuttgart.de

Tabelle 4: Maßnahmen zur Risikominderung

Niedrigste wirksame Dosis
Gefährliche Begleitmedikation (Tab. 2) vermeiden
Absetzen bei Muskelschmerzen und Urinverfärbung
Auf CK-Werte achten
Keine extreme Belastung (z. B. Marathonlauf)
Vorsicht bei Hypothyreose

## FAZIT

Unter einer Therapie mit Statinen können Myopathien auftreten (in 1–5 %), die sehr selten mit einer manchmal tödlich verlaufenden Rhabdomyolyse vergesellschaftet sind. Die geschätzten Inzidenzraten für letale Verläufe (pro 1 Mio. Verschreibungen) sind – abgesehen von Cerivastatin, das zurückgezogen wurde – extrem niedrig. Risikofaktoren für diese UAW sind u. a. hohe Statinkonzentrationen, eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (Tab. 3) sowie Arzneimittel

(Tab. 2), welche die Pharmakokinetik bzw. den Stoffwechsel der Statine beeinflussen können und deshalb als Komedikation vermieden werden sollten. Das Risiko lässt sich durch eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen reduzieren (Tab. 4). Lag eine Myopathie vor und ist eine Statintherapie unbedingt angezeigt, muss unter strengen Kontrollen versuchsweise die Behandlung mit einem anderen Statin in möglichst niedriger Dosierung fortgeführt werden.

## Zitate

# Infektion mit Vancomycin-resistentem Staphylococcus aureus (VRSA)

Es wird der Fall einer 40-jährigen Frau beschrieben, die infolge eines schweren Diabetes mellitus hämodialysebedürftig ist und wiederholt offene Stellen am Fuß aufwies. Außerdem musste sie sich in der Vergangenheit mehreren Teilamputationen unterziehen. Bei der Patientin war mehrfach ein Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) nachgewiesen worden. Sie erhielt daher wiederholt Vancomycin. Nach etwa sechs Wochen, während einer dieser Vancomycin-Behandlungen, fand sich bei einem Dialysekatheter eine Exit-Infektion. Aus ihr wurde ein Vancomycin-resistenter Staphylococcus aureus (VRSA) gezüchtet, der eine minimale inhibitorische Konzentration (MIC) von 1024 mg/ml aufwies. Ebenso wurde ein Enterococcus faecalis mit einer MIC von  $\geq 32$  mg/ml gefunden.

Die Autoren untersuchten, soweit möglich, alle Personen, die mit der Patientin in Berührung gekommen waren und ge-

wannen auf diese Weise 371 Abstriche, vorwiegend vom Naseneingang (Nares). Hierbei fand sich in 30 % der Proben ein Staphylococcus aureus, in 8 % der Proben ein MRSA. In keinem Falle konnte ein VRSA nachgewiesen werden.

Die Autoren weisen auf die hohen Hygienestandards hin, die von allen Beteiligten (Ärzten, Pflegekräften, Dialysegeräten) gefordert werden. Sie vergleichen das Auftreten des VRSA mit dem Auftreten von Vancomycin intermediär sensiblen Staphylococcus aureus (MIC bei 8 mg/ml). Auch dieser Keim wurde nach lang andauernder Vancomycin-Behandlung bei Patienten gefunden, die polymorbid und chronisch krank waren (Dialysepatienten mit Diabetes mellitus und „diabetischem Fuß“).

Der gefundene VRSA war empfindlich auf Chloramphenicol, Linezolid, Mincyclin (!), Quinupristin-Dalfopristin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

## Literatur

1. Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al.: Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003; 348: 1342–1347. Hö

## FAZIT

Bei hämodialysepflichtigen Diabetikern mit „diabetischem Fuß“ und wiederholter Vancomycin-Behandlung muss mit dem Auftreten eines Vancomycin-resistenten Staphylococcus aureus (VRSA) gerechnet werden. Man wird also wiederholt Kulturen und Resistenzbestimmungen anlegen müssen. Immerhin bleiben noch genügend weitere therapeutische Möglichkeiten, im vorliegenden Fall u. a. die altbewährten, seit rund 50 Jahren verwendeten Mittel Tetracyclin und Chloramphenicol (1).

# Migräneprophylaxe mit einem AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten

Bei fast allen Arzneimitteln, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, wurde die Wirkung zufällig entdeckt, als Patienten, die diese Medikamente aus anderer Indikation bekamen, angaben, dass es unter Einnahme der Substanz zu einer Besserung der Migräne gekommen sei. Da einige Patienten über eine Besserung der Migräne berichteten, nachdem sie zur Behandlung ihrer Hypertonie einen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten erhalten hatten, untersuchten norwegische Autoren, ob eine migräneprophylaktische Wirkung von Candesartan nachweisbar ist.

Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Cross-over-Studie. Dafür wurden 60 normotone Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit 2–6 Migräneattacken/Monat rekrutiert. Zunächst wurden alle Patienten über vier Wochen mit Plazebo behandelt und dann jeweils über 12 Wochen mit Verum oder Plazebo nach einer vierwöchigen Plazebo-Wash-out-Phase. Die Candesartandosis betrug 16 mg/Tag. Der primäre Endpunkt war Tage mit Kopfschmerzen, sekundäre Endpunkte waren Stunden mit Kopfschmerzen, Migränetage, Stunden mit Migräne und ein Kopfschmerzintensitätsindex. Zusätzlich wurde die Einnahme von Medikamenten erfasst, die zur Behandlung akuter Migräneattacken dienen. Von den 60 randomisierten Pati-

enten schlossen 57 die erste und 52 die zweite Behandlungsphase ab. In der 12-wöchigen Behandlungsphase mit Verum wurden 13,6 Kopfschmerztag registriert, unter Plazebo 18,5 Tage. Dies entspricht einer Reduktion um 26%, der Unterschied war signifikant. Signifikante Vorteile des Verums fanden sich auch für die Stunden mit Kopfschmerzen, Migränetage (9 vs. 12,6) sowie Stunden mit Migräne. Die Zahl der Patienten, die Triptane oder Analgetika einnahmen, war allerdings in der Verumgruppe nicht signifikant niedriger als in der Plazebogruppe. Die Autoren führten auch eine Responderanalyse durch, d. h. sie untersuchten, bei wie viel Prozent der Patienten es zu einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der einzelnen gemessenen Kopfschmerzparameter kam. Für die Migränetage betrug die Ansprechquote unter Candesartan 40%, in der Plazebogruppe 3,5%. Candesartan wurde gut vertragen. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zwischen Verum und Plazebo.

## Kommentar

Die vorliegende Studie kann durchaus belegen, dass ein AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist in der Migräneprophylaxe wirksam sein könnte. Leider wurde die Studie mit einer relativ geringen Patientenzahl durchgeführt. Auffällig ist allerdings, dass die Ansprechquote in der Plazebo-

gruppe von 0–3% schwankte, während für fast alle anderen Studien, die in dieser Versuchsanordnung durchgeführt wurden, Ansprechquoten von 15–30% unter Plazebo beobachtet wurden. Ob dies nun an der untersuchten Population, nämlich Norwegern, liegt, die auch üblicherweise eine geringere Ansprechquote auf Plazebo haben als Südländer, oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt, kann erst ermessen werden, wenn der Versuch unternommen wird, dieses Ergebnis zu reproduzieren.

## Literatur

1. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al.: Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–69.

*Prof. Dr. med. Hans-Christian Diener, Essen*  
[h.diener@uni-essen.de](mailto:h.diener@uni-essen.de)

## FAZIT

Beim Zusammentreffen von Migräne und Hypertonie kann der Versuch gemacht werden, letztere mit einem AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zu behandeln, wenn Betablocker nicht vertragen werden oder nicht gegeben werden können (1).


# Antioxidative Vitamine ohne vorbeugende Wirkung bei koronarer Herzkrankheit

Aus tierexperimentellen Studien stammte der Gedanke, dass antioxidative Vitamine einen vorbeugenden Effekt bei der koronaren Herzkrankheit haben sollten. Auch wurden einige erste positive Humanstudien veröffentlicht. Diesen folgten dann negative Ergebnisse. Wir hatten bereits in AVP 1/2003, Februar 2003, S. 13, formuliert: „Das Thema Vitamine zur Infarktprophylaxe dürfte nun endgültig mit dieser Studie erledigt

sein“. Inzwischen erschien eine Metaanalyse, die große Zahlen von Patienten, die Vitamin E oder Betakarotin erhielten, umfasst (1). Auch diese Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass kein positiver Effekt gefunden werden konnte. Dies galt sowohl für verschiedene Dosierungen als auch für unterschiedliche Patientengruppen. Für Betakarotin könnte sogar bezüglich der Gesamtsterblichkeit ein gewisser Nachteil vorliegen. Jeden-

falls können diese beiden Substanzen nicht zur Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlen werden.

## Literatur

1. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017–2023. 

# Rofecoxib und Naproxen bei Morbus Alzheimer unwirksam

Es gibt reichlich Hinweise dafür, dass entzündliche Prozesse bei der Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung eine Rolle spielen. Auch legten epidemiologische Studien nahe, dass entzündungshemmende Arzneimittel einen protektiven Effekt haben könnten (1). Außerdem fiel auf, dass Menschen mit rheumatoider Arthritis seltener an Morbus Alzheimer erkranken (2). Dies hat großes wissenschaftliches Interesse hervorgerufen.

Jetzt untersuchte eine amerikanische Arbeitsgruppe Rofecoxib und Naproxen gegen Placebo (3). Insgesamt wurden 351 Alzheimer-Patienten randomisiert für ein Jahr behandelt. Anfangs und am Ende der Therapieperiode wurden fünf verschiedene Tests durchgeführt. Es zeigte sich in allen drei Gruppen, die jeweils etwas über 100 Patienten betrogen,

eine Verschlechterung all dieser Testergebnisse, wobei ein Unterschied zwischen Placebo und den beiden Therapie-Substanzen nicht zu erkennen war. Natürlich fanden sich schwerwiegende UAW häufiger in der Naproxen- und der Rofecoxib- als in der Placebogruppe. Kritisch ist darauf hinzuweisen, dass nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) dem Morbus Alzheimer möglicherweise vorbeugen könnten. Ist er aber erst einmal ausgebrochen, helfen die hier untersuchten Substanzen offenbar nicht. Sicher ist dies Kapitel noch nicht abgeschlossen (4). Allerdings fehlt einer Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit NSAR nach dieser Untersuchung die wissenschaftliche Grundlage.

## Literatur

1. Etminan M, Gill S, Samii A: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327: 128.
2. McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J: Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 1990; 335: 1037.
3. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M et al.: Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819–2826.
4. Martyn C: Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *BMJ* 2003; 327: 353–354.

Hö

## Das Risiko zerebraler Blutungen wird durch nichtsteroidale Antirheumatika (außer ASS) nicht erhöht

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden häufig zur Behandlung von Rückenschmerzen und Gelenkschmerzen eingenommen. Die wichtigste Nebenwirkung sind gastrointestinale Blutungen. Diese kommen zum einen zustande durch die reduzierte Synthese von Prostaglandinen in der gastrointestinalen Mukosa und zum anderen durch eine Hemmung der Plättchenaggregation. Daher wäre es theoretisch möglich, dass NSAR auch zu einem erhöhten Risiko zerebraler Blutungen führen. Dem ging eine dänische Arbeitsgruppe nach (1).

### Fall-Kontroll-Studie zum Risiko zerebraler Blutungen unter NSAR-Einnahme

Analysiert wurde das Krankenhausregister des Landkreises Nordjütland in Dänemark. Im Zeitraum zwischen 1991 und 1999 wurden 912 Fälle einer erstmaligen zerebralen Blutung identifiziert.

Als Kontrolle dienten 9.059 geschlechts- und altersentsprechende Personen ohne Blutung. Dann wurde erfasst, wann und wie lange Fälle und Kontrollen NSAR eingenommen hatten. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurden Faktoren wie Hypertonie, chronischer Alkoholmissbrauch, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder oralen Antikoagulanzen erfasst. Der Einnahmezeitraum der NSAR wurde in Perioden von 30, 60 oder 90 Tagen vor der Blutung berechnet. Ein Vergleich der 912 Patienten mit zerebralen Blutungen und der 9.059 Kontrollen zeigte, dass bei den Patienten mit Blutungen häufiger Faktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch und Leberzirrhose vorlagen. Patienten mit zerebralen Blutungen nahmen auch häufiger ASS ein oder wurden oral antikoaguliert. Wurden allerdings die korrigierten Wahrscheinlichkeiten für die

Einnahme von NSAR in den 30, 60 oder 90 Tagen vor der Blutung berechnet, ergab sich kein signifikantes Risiko einer zerebralen Blutung durch die Einnahme von NSAR. Dies galt über alle Altersstufen hinweg für beide Geschlechter wie auch für das Vorhandensein oder Fehlen einer arteriellen Hypertonie bzw. der Einnahme antihypertensiver Medikamente. Die Untersuchung zeigt eindeutig, dass die regelmäßige Einnahme von NSAR nicht zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen führt. Dies spricht dafür, dass die Wirkung von NSAR auf die Funktion der Blutplättchen nicht sehr ausgeprägt sein kann.

### Fall-Kontroll-Studie kann kein vermindertes Risiko zerebraler Ischämien unter NSAR-Einnahme nachweisen

Während für ASS klar belegt ist, dass die regelmäßige Einnahme auf der einen

Seite zu einer erhöhten Rate zerebraler Blutungen, auf der anderen Seite zu einer erniedrigten Rate zerebraler Ischämien führt, ist dieser Zusammenhang für NSAR bisher nicht sehr gut belegt. Bak et al. untersuchten daher den Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR und dem Risiko zerebraler Blutungen, Subarachnoidalblutungen und ischämischer Insulte (2). Die Autoren bedienten sich einer populationsbezogenen Datenbank von 465.000 Einwohnern des Landkreises Funen in Süddänemark. Benutzt wurden außerdem eine Datenbank, in der alle Patienten erfasst sind, eine Datenbank, in der alle in dem entsprechenden Landkreis lebenden Personen registriert sind, und eine weitere Datenbank, in der Verschreibungen von Medikamenten gespeichert werden. Erfasst wurden alle Patienten im Alter über 20 Jahren mit der Krankenhausentlassungsdiagnose einer intrazerebralen Blutung, einer Subarachnoidalblutung oder einer zerebralen Ischämie im Zeitraum zwischen 1994 und 1999. Ausgewertet wurden nur erste Ereignisse. Als Kontrollen dienten 40.000 Personen ohne ein solches Ereignis. Statistisch wurde eine logistische Regressionsanalyse benutzt. Die Wahrscheinlichkeit wurde für Alter, Geschlecht und Komedikation korrigiert. In der Population mit zerebralen Durchblutungs-

störungen fanden sich 2.717 Patienten mit ischämischem Insult, 659 mit einer intrazerebralen Blutung und 208 mit einer Subarachnoidalblutung. Der Wahrscheinlichkeitsindex (Odds ratio) war bei keiner Population für die Einnahme von NSAR signifikant erhöht. Dies galt für beide Geschlechter über alle Altersgruppen hinweg und für eine Komedikation mit Diuretika, Antihypertensiva, Antidiabetika oder Medikamenten zur Behandlung erhöhter Cholesterinwerte. Die Dauer der Behandlung mit NSAR, d.h. länger oder kürzer als 30 Tage, hatte keinen Einfluss.

Die große populationsbezogene Studie besticht durch ihre hohen Patientenzahlen und die genaue Zuordnung des zerebralen Ereignisses durch CT oder Kernspintomographie. Die Studie zeigt, dass die Einnahme von NSAR weder das Risiko einer zerebralen noch das einer Subarachnoidalblutung erhöht. Weniger erstaunlich ist die Beobachtung, dass zerebrale Ischämien durch die Einnahme von NSAR nicht verhindert werden. Dies liegt nicht daran, dass diese Substanzen keine Wirkung auf Thrombozyten hätten, sondern daran, dass wahrscheinlich bei den meisten Patienten der Einnahmezeitraum zu kurz war, um einen schlaganfallpräventiven Effekt zu haben.

## Literatur

1. Johnsen SP, Pedersen L, Friis S et al.: Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke* 2003; 34: 387–391.
2. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I et al.: Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke* 2003; 34: 379–386.

*Prof. Dr. med. Hans-Christian Diener, Essen  
h.diener@uni-essen.de*

### FAZIT

Die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) fördert einerseits das Auftreten von intrazerebralen Blutungen oder Subarachnoidalblutungen nicht, kann aber andererseits zerebrale Ischämien auch nicht verhindern.

## ASS oder Ticlopidin zur Prophylaxe eines Schlaganfall-Rezidives?

Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte zur Klärung dieser Frage 1.809 Afroamerikaner, die einen Schlaganfall aus nicht-embolischer Ursache erlitten hatten. Die Patienten erhielten randomisiert 500 mg Ticlopidin oder 650 mg (!) ASS. Der primäre Endpunkt war ein erneuter Schlaganfall, ein Herzinfarkt oder der Tod aus vaskulärer Ursache („vascular death“). Dieser primäre Endpunkt wurde unter Ticlopidin von 133 Patienten (14,7%) erreicht, unter ASS von 112 (12,3%).

Zur Verträglichkeit: Ein Unterschied im Auftreten von Neutropenie und Throm-

bopenie ergab sich nicht. Allerdings war die Zahl der gastrointestinalen Blutungen mit acht in der ASS-Gruppe doppelt so hoch wie in der Ticlopidin-Gruppe, in der nur vier Blutungen auftraten. Dabei muss freilich die unverständlich hohe ASS-Dosierung berücksichtigt werden.

## Literatur

1. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M et al.: Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2947–2957. Hö

### FAZIT

Die Autoren der Studie schließen, dass in der von ihnen untersuchten Patientengruppe beide Substanzen gleich wirksam sind und dass auch zwischen den unerwünschten Arzneimittelwirkungen kein nennenswerter Unterschied besteht, sieht man von der Zahl der gastrointestinalen Blutungen ab. Da ASS bekanntlich wesentlich billiger ist, raten sie, stets hiermit zu beginnen und Ticlopidin für spezielle Fälle von Unverträglichkeit zu reservieren (1).



# Gastroenteritiden durch Noroviren – welche Desinfektionsmittel stehen zur Verfügung?

Seit 1995 wird in den skandinavischen Ländern und seit 1999 auch in Deutschland über eine Zunahme von Gastroenteritiden durch Norwalk-Viren (neue Nomenklatur: Noroviren) berichtet. Im ersten Halbjahr 2003 waren die Meldeszahlen dreimal so hoch wie im Vorjahreshalbjahr. Es gab dramatische Ausbrüche, häufig in Gemeinschaftseinrichtungen, die zum Einschreiten der Gesundheitsbehörden führten. Typisch sind schleichende sog. Tardivepidemien mit Häufung in den Wintermonaten. Bei den Erregern handelt es sich um unbehüllte RNA-Viren mit hoher Infektiosität. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir. Die minimale Infektionsdosis liegt mit 10–100 Viruspartikeln extrem niedrig. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage.

## Klinik und Therapie

Klinisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch eine akut einsetzende Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Fieber besteht meist nicht. Die Symptomatik klingt bei sonst gesunden Personen innerhalb von 12–72 Std. ab, führt jedoch insbesondere bei Älteren nicht selten zu lebensbedrohlichen Verlaufsformen. Im Labor kann die Diagnose heute rasch durch einen Antigen-EIA-

Test aus Stuhlproben gesichert werden. Die Therapie ist symptomatisch und beinhaltet in erster Linie den Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Eine antivirale Therapie oder eine Impfung stehen nicht zur Verfügung. Von erheblicher Bedeutung sind daher richtige Prophylaxemaßnahmen.

## Prophylaxe

Nach heutiger Kenntnis handelt es sich ganz überwiegend um fäkal-orale Übertragungen, selten auch durch Aerosole bei Erbrechen. Eine Virusausscheidung kann bis zu zwei Wochen bestehen; Reinfektionen sind möglich. Das Virus ist hoch resistent gegen Umwelteinflüsse und nur schwer durch chemische Desinfektionsmittel inaktivierbar. Da die Schmutz-Schmier-Infektion der wichtigste Übertragungsweg ist, kommt einer wirksamen Händedesinfektion die entscheidende Bedeutung zu. Das Robert Koch Institut (RKI) empfiehlt ein viruswirksames Händedesinfektionsmittel, dessen Wirkung sich auf unbehüllte Viren erstreckt. Das einzige vom RKI als viruswirksam gelistete Fertigpräparat nach der Einreibemethode ist Sterillium® Virugard. Die Einwirkzeit wird mit zwei Min. angegeben. Seine gute Viruswirksamkeit wird allerdings erkaufte mit einer schlechteren Rückfet-

tung. Der Preis (Lauer-Taxe) liegt mit 9,23 Euro pro 500 ml um etwa 10% höher als bei anderen Händedesinfektionsmitteln. Dies ist jedoch akzeptabel angesichts der Tatsache, dass bei konsequenter Anwendung nach unseren eigenen Erfahrungen beginnende Ausbrüche in Kliniken und Altenheimen im Keim erstickt werden können. Wegen der etwas schlechteren Hautfettung kann nach ca. 8–10 Tagen wieder das bisherige Mittel zur Händedesinfektion benutzt werden.

## Literatur bei den Autoren

*Prof. Dr. med. Ulrich Höffler,  
Ludwigshafen*

*ulrich.hoeffler@klilu.de*

*Dr. med. U. Burkhardt, Ludwigshafen*

*Prof. Dr. rer. nat. M. H. Wolff, Witten*

## FAZIT

Bei durch Noroviren verursachten Ausbrüchen von Gastroenteritiden müssen viruswirksame Händedesinfektionsmittel benutzt werden. Das einzige hierfür vom RKI gelistete Fertigpräparat ist Sterillium® Virugard.

# Die Therapie des Prämenstruellen Syndroms (PMS)

Bis zu 75–90% aller Frauen bemerken zeitweise prämenstruell körperliche und/oder psychische Veränderungen; schwere prämenstruelle Symptome erleben etwa 3–5%. Unter der ICD-Nummer N 94.3 findet sich die Diagnose „prämenstruelle Symptome“, worunter prämenstruelle Ödeme, Schmerzen und psychische Veränderungen erfasst werden. In den USA und Großbritannien existiert

zusätzlich die Diagnose „Premenstrual Dysphoric Disorder“ (PMDD), die aufgrund ihrer Interaktion mit der „sozialen Funktion“ in die Rubrik der psychiatrischen Erkrankungen eingeordnet wurde (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Die Zulassung des Antidepressivums Fluoxetin für die Behandlung von PMDD

und schwerem prämenstruellem Syndrom in den USA und Großbritannien im Jahre 2000 (siehe unten) hat zu einer verstärkten wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit diesen Krankheitsbildern und ihrer Behandlung geführt. Da es sich – je nach zugrunde liegender Definition – um überlappende Diagnosen handelt und prämenstruelle körperliche Veränderungen sehr häufig mit psychi-

schen Veränderungen assoziiert sind, ist es eine grobe Einteilung, wenn man pragmatisch PMDD als eine starke Steigerung von PMS mit v.a. psychischen Symptomen begreift.

## Unterschiedliche Therapieansätze

Entsprechend der sehr unterschiedlichen Ausprägung steht die systematische Erfassung der Symptome durch Tagebuch-Dokumentation am Beginn der Diagnostik. Die mit am häufigsten durchgeführten Behandlungsansätze mit hormonell aktiven Substanzen beruhen auf den vermuteten physiologischen Zusammenhängen mit den prämenstruellen Veränderungen der endogenen Östrogen- und Progesteronsekretion. Die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva, Progesteron und Gestagenen (in der zweiten Zyklushälfte), Danazol und GnRH-Analoga ist in kontrollierten klinischen Studien für bestimmte prämenstruelle Symptome gezeigt worden. Hinsichtlich gebräuchlicher Mineral- und Vitaminzusätze existiert Evidenz durch eine Doppelblind-Studie mit 466 Teilnehmerinnen für 1200 mg Kalziumkarbonat täglich. Über drei Zyklen besserte sich der Beschwerde-Score der therapierten Frauen signifikant gegenüber der unbehandelten Gruppe (1). Für Magnesium und Vitamin E sind die Ergebnisse uneinheitlich (2–4). Geringe Effekte wurden in kontrollierten klinischen Studien für Vitamin B<sub>6</sub> (50–100 mg) beschrieben, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung fand sich nicht. In einer deutschen randomisierten kontrollierten Studie mit 170 Frauen fand sich eine signifikante Besserung unter 20 mg Agnus castus täglich (5). Eine schlüssige Erklärung für die beobachteten Effekte ist nicht ersichtlich. Ein den untersuchten Strategien inhärenter Placeboeffekt ist sicher nicht zu vernachlässigen.

Für alternative Therapien wie Entspannungstechniken, Massage oder Fuß-Reflexzonen-Therapie gibt es keine positiven Studienergebnisse. Kognitive Verhaltenstherapie reduziert offenbar PMS-Symptome, die Größenordnung des Effekts ist unklar. Manche Frauen empfinden regelmäßige sportliche Betätigung,

verminderten Koffein-, Alkohol- oder Salzkonsum, mehrere kleine, kohlenhydratreiche Mahlzeiten sowie vitamin- und ballaststoffreiche, fettarme Ernährung als hilfreich, obwohl auch hier entsprechende kontrollierte Studien fehlen.

## Behandlung mit Fluoxetin

In den USA und Großbritannien ist seit dem Jahr 2000 Fluoxetin, ein Antidepressivum aus der Klasse der SSRI, in einer Dosierung von 20 mg/Tag zu Beginn eines Zyklus zur Behandlung von PMDD und schwerem prämenstruellem Syndrom zugelassen. Randomisierte kontrollierte, maximal sechsmonatige Studien zeigen eine Besserung von psychischen und physischen Beschwerden (6); allerdings ergab ein Cochrane Review keinen überzeugenden Beleg für die Langzeitwirksamkeit dieses neuen therapeutischen Ansatzes (7). Therapieabbrüche waren 2,5-mal häufiger bei behandelten vs. placebobehandelten Frauen wegen SSRI-typischer Nebenwirkungen wie sexueller Dysfunktion (verminderte Libido und Anorgasmie), Schlafveränderungen und gastrointestinaler Beschwerden. Bei plötzlichem Absetzen können zahlreiche psychovegetative Entzugssymptome auftreten und bis zu neun Tagen anhalten. Durch Ausschleichen können diese Symptome verhindert bzw. abgemildert werden. In Deutschland ist kein SSRI für die Indikation „Prämenstruelles Syndrom“ zugelassen. Über die maximale Therapiedauer kann derzeit keine Angabe gemacht werden.

## Literatur

1. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J: Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444–452.
2. London RS, Sundaram GS, Murphy L, Goldstein PJ: The effect of alpha-tocopherol on premenstrual symptomatology: a double-blind study. *J Am Coll Nutr* 1983; 2: 115–122.
3. Stevinson C, Ernst E: Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 227–235.
4. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM: Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318: 1375–1381.
5. Schellenberg R: Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–137.
6. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM: Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 1131–1136.
7. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001396.

*Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, München*

*Prof. Dr. med. Martina Dören, Berlin  
martina.doeren@medizin.fu-berlin.de*

## FAZIT

Obwohl Vitamin B<sub>6</sub>, orale Kontrazeptiva, Progesteron-Substitution, kohlenhydratreiche Diät, Stress-Reduktion, aerobes Training, Psychotherapie, Spironolacton, Magnesium und nichtsteroidale Antiphlogistika häufig angewendet bzw. empfohlen werden, ist die Evidenzlage zu ihrer Wirksamkeit als unbefriedigend einzuschätzen. Für Kalziumkarbonat, Agnus castus und Fluoxetin liegen positive Studien vor, die allerdings nicht voll

überzeugen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass viele der genannten Therapieansätze in den siebziger und achtziger Jahren geprüft wurden. Den Standards der evidenzbasierten Medizin genügende Studien dürften aus Kostengründen mit den größtenteils nicht patentgeschützten Substanzen wohl kaum mehr durchgeführt werden. Eine fundierte Therapieempfehlung kann derzeit nicht gegeben werden.

### Melatonin: Ein Superhormon aus dem Versandhandel?

Melatonin, das vorwiegend in der Epiphyse gebildet wird, spielt eine wichtige Rolle in der Regulation biologischer Rhythmen. So vermutet man einen Zusammenhang zwischen verminderter nächtlicher Melatoninfreisetzung und bestimmten Schlafstörungen. Kurzzeitige Studien sprechen für eine akute Wirksamkeit von Melatonin bei älteren Patienten mit Schlafstörungen. Einige Untersuchungen lassen eine Wirksamkeit von Melatonin zur Behandlung des Jetlags vermuten. Allerdings ist das Ansprechen individuell sehr unterschiedlich, denn die Symptome des Jetlags können sich bei Gabe von Melatonin auch verschlechtern. Aus diesem Grund wird die Einnahme von Melatonin zur Prävention des Jetlags bei Flugzeugbesatzungen nicht empfohlen.

Es ist bisher fraglich, ob Melatonin bei langzeitiger Anwendung wirksam ist. Offensichtlich wird die derzeitige Datenlage von einigen Firmen, die die Substanz als „Superhormon“ anpreisen, anders eingeschätzt. In einer entsprechenden Broschüre wird der Verbraucher darauf hingewiesen, dass die Substanz nicht nur eine positive Wirkung auf den Schlaf hat. Angeblich soll Melatonin u. a. auch bei der Behandlung von Krebs, arterieller Hypertonie und Morbus Alzheimer eine „viel versprechende“ Wirkung zeigen. Der Hersteller bzw. der Vertreiber ist der Meinung, dass die Substanz nicht nur von Kranken, sondern auch von Gesunden als „Anti-Aging-Substanz“ eingenommen werden sollte. Darüber hinaus bietet die Firma (Life-Vitamins B. V., Oss, NL,) weitere „Super-

hormone“ an – ein besonders interessantes Beispiel für irreführende Werbung.

#### Literatur

1. Samel A: Melatonin and jet-lag. Eur J Med Res 1999; 4: 385–388.
2. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM et al.: Melatonin treatment for age-related insomnia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4727–4730.

*PD Dr. med. Jens Jordan, Berlin  
jordan@fvk-berlin.de*

#### FAZIT

Bei der derzeitigen Datenlage ist jede Investition in Melatonin-haltige Präparate pure Verschwendung.

### Ergotamin nach wie vor verfügbar, aber nun achtmal teurer!

Zum 01.07.2003 haben im Rahmen des gesetzlich vorgeschriebenen Nachzulassungsverfahrens alle Mutterkornalkaloide – mit Ausnahme von Ergo-Kranit akut 2 mg – die Zulassung zur Behandlung der Migräneattacke verloren. Es gibt zwar zugegebenermaßen nur wenige gute plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Ergotamintartrat bei akuter Migräne, dessen ungeachtet besteht jedoch kein Zweifel daran, dass es sich hier um wirksame und gleichzeitig preiswerte Migränemittel handelt, die seit etwa 70 Jahren erfolgreich eingesetzt werden. Vor einigen Jahren wurde zunächst wegen des Treibgases die Zulassung für den Ergotamin-Inhalations-spray zurückgezogen, wodurch insbesondere Patienten mit Cluster-Kopfschmerz eine wertvolle Therapievariante verloren. Mutterkornalkaloide wirken in der Regel länger als Triptane und eignen sich daher besonders für Patienten mit lang anhaltenden Migräneattacken, bei

denen es nach der Einnahme von Triptanen zu wiederkehrenden Kopfschmerzen kommt. Es sei hier daran erinnert, dass Ergotamin nicht mit einem Triptan kombiniert werden darf und dass zwischen der Einnahme beider Medikamente mindestens 24 Std. liegen sollten.

Jetzt steht Ergotamintartrat nur noch als Tablette zum Kauen oder Trinken zur Verfügung, während die besser resorbierbaren Zäpfchen nicht mehr erhältlich sind. Ärgerlich ist, dass mit dem Wegfall der Konkurrenz der Preis von Ergocranit® akut von 0,51 Euro pro Tablette auf über 4,00 Euro anstieg – und dies für eine Substanz, die seit 70 Jahren verwendet wird und für die nun wahrlich keine Entwicklungskosten geltend gemacht werden können.

*Prof. Dr. med. Hans-Christian Diener,  
Essen  
h.diener@uni-essen.de*

#### FAZIT

Ergotamintartrat ist ein wirksames Migränetherapeutikum. Es eignet sich besonders für Patienten mit lang anhaltenden Migräneattacken. Der Preis der Tablette für dieses seit 70 Jahren verwendete Präparat erhöhte sich jetzt erheblich, nachdem andere Mutterkornalkaloidpräparate im Rahmen des Nachzulassungsverfahrens aus dem Handel gezogen wurden. Die Preisgestaltung der Pharmaindustrie ist eben unabhängig von den Herstellungskosten.

Von  
Klaus Dreher\*  
Rosenweg 30  
Neustadt

An  
Praxis Dr. Hartung und Dr. Techert  
Fliederweg  
Neustadt

Neustadt, den 31.12.2003

Den Ärzten und allen Praxisangestellten wünsche ich ein gesundes Jahr 2004 und ein gutes Händchen für die Patienten. Ich bitte Sie, mir folgende Überweisungen und Verordnungen baldmöglichst per Post zu senden:

Überweisungen:

Institut für Labormedizin, Städt. Kliniken Neustadt, Dr. Meyer

Achtung: Laborschein!

Neurologe, Dr. Berg, Neustadt

Lungenarzt, Dr. Metzger, Neustadt

HNO, Dr. Lehmann, Neustadt

Orthopäde, Dr. Klug, Neustadt

Falls Überweisung erforderlich:

Augenarzt, Dr. C. Kellner

Medikamente: Sämtliche Kassen- wie auch Privatverordnungen.

Besten Dank  
und freundliche Grüße

Klaus Dreher

P.S.: An dieses Schreiben ist ein 10-Euro-Schein für Kassengebühren geheftet. Bitte senden Sie mir einen Quittungsbeleg mit. Dankeschön!

\* alle Namen und Adressen wurden von der Redaktion geändert.

## In eigener Sache

### Vorstand der AkdÄ neu gewählt

Am 28.11.2003 trat die Mitgliederversammlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zusammen. Unter der Leitung des Präsidenten der Bundesärztekammer, Prof. Dr. med. Dr. h.c. J.-D. Hoppe, wählten die ordentlichen Mitglieder den neuen Vorstand.

Es stellten sich alle Mitglieder des alten Vorstandes erneut zur Wahl. Gegenkan-

didaten wurden nicht genannt. Bei jeweils nur wenigen ungültigen Stimmen und Enthaltungen wurden gewählt:

Prof. Dr. med. R. Gugler (Internist/Gastroenterologe), Karlsruhe

Dr. med. H. Harjung (Internist/Hausarzt), Griesheim

Prof. Dr. med. D. Höffler

(Internist/Nephrologe), Darmstadt

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Inter-

nist/Hämatologe, Onkologe), Berlin  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Klinischer Pharmakologe), Berlin

In der anschließenden konstituierenden Sitzung des Vorstandes wurden erneut Prof. Müller-Oerlinghausen zum Vorsitzenden und Prof. Höffler zum stellvertretenden Vorsitzenden gewählt. Die Amtszeit des Vorstandes beträgt drei Jahre.