



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von den Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ausgabe 4/1998 · Dezember

In dieser Ausgabe...

... Beiträge zum Stellenwert der Makrolide in der Antibiotika-Therapie, ...

... über den Gyrasehemmer Grepafloxacin und ...

... zur Auseinandersetzung über den Sinn und Unsinn alternativer Heilmethoden.



Impressum

Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);
Prof. Dr. med. K.-O. Hausteiner;
Prof. Dr. med. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
E. Besche; R. Bartscherer

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Geschäftsführer: Dr. med. K.-H. Munter
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04 -521/-525
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
e-mail: akdae@t-online.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Aachener Str. 6, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11 / 905 35 86, Telefax: 02 11 / 905 36 36
Druck: W.A. Meinke, Düsseldorf

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 Ausgaben AVP einschl. 4 Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 58,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

Wir möchten darauf hinweisen, daß die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 1998/99

ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Therapie aktuell

Bedeutung der Makrolide	Seite 2
Betreuung von Splenektomie-Patienten	Seite 4
Antidepressive Therapie des PMDS	Seite 4

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme	Seite 5
Erblindung durch Protonenpumpenhemmer	Seite 6
Thorakale Schmerzen infolge Arzneitherapie	Seite 8
66. UAW-Ausschuß	Seite 8
Todesfall unter Kombination trizykl. AD und SSRI	Seite 9
Verschlechterung der Nierenfunktion unter Sequentialtherapie	Seite 9
Vancomycin und Priapismus	Seite 9
Ototoxizität unter Gentamicin	Seite 10

Aus der Praxis – Für die Praxis

Kasuistik	Seite 10
-----------	----------

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Grepafloxacin	Seite 10
---------------	----------

Die preisgünstige Verordnung

Captopril und Erythromycin	Seite 12
----------------------------	----------

... was uns sonst noch auffiel

Katarakt-Entstehung durch inhalative Glucocorticoide	Seite 13
Stand der Amalgam-Debatte	Seite 13
Sequentielle Nephronblockade	Seite 14
Azathioprin zur Rezidivprophylaxe bei Morbus Crohn	Seite 14
Finasterid und BPH	Seite 15
Resistenzentwicklung gegen Antibiotika	Seite 16
ASS und ACE-Hemmer	Seite 16
Granulozyten-stimulierender Faktor	Seite 17
Abciximab und PTCA	Seite 17
Insulin durch Kleidung spritzen?	Seite 18
Acarbose zu Insulin?	Seite 18
Midodrin bei Dialyse-bedingter Hypotonie	Seite 18

AkdÄ – in eigener Sache

Empathie statt Homöopathie	Seite 19
AkdÄ – Personalien	Seite 20

Bedeutung der pharmakokinetischen und mikrobiologischen Eigenschaften der Makrolide für deren klinische Anwendung

Makrolid-Antibiotika besitzen einen makrozyklischen Laktonring und erfassen mit ihrem antibakteriellen Wirkungsspektrum neben grampositiven Erregern (Tabelle 1) auch eine Vielzahl anderer Mikroorganismen wie Legionel-

len, Mykoplasmen, Chlamydien oder Campylobacteriaceae (Tabelle 3). Der älteste Vertreter der Gruppe ist das **Erythromycin**, welches seit über 40 Jahren weltweit gegen bakterielle Infektionen eingesetzt wird. Die neueren, teil-

weise in bezug auf ihre klinische Wirksamkeit verbesserten Derivate des Erythromycins, wie z. B. **Roxithromycin**, **Clarithromycin** und **Azithromycin**, unterscheiden sich im antimikrobiellen Wirkungsspektrum nur geringfügig vom Erythromycin und untereinander.

Jedoch auch der antibakterielle Wirkungsmechanismus ist bei allen Substanzen gleich, d. h., es kommt zu einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Sie penetrieren relativ gut die Zellmembranen des Wirkorganismus und entfalten im Gegensatz zu Betalaktam-Antibiotika auch eine intrazelluläre Aktivität. Diese Eigenschaft haben sie übrigens auch mit den Fluorchinolonen gemeinsam.

Erheblich unterscheiden sich die Makrolide jedoch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Während Erythromycin-Derivate eine sehr geringe Halbwertszeit von 1,6 bis 3 Stunden haben, was in der Regel eine drei- bis viermal tägliche Verabreichung

	Azithromycin	Erythromycin	Benzylpenicillin
Streptococcus pneumoniae	0,06	0,03	0,01
β-hämolytische Streptokokken			
Lancefield-Gruppe A, B, C und G	0,12	0,03	0,007
Enterokokken	2	1	2
Staphylococcus aureus			
β-Lactamase-negativ	0,25	0,12	0,015
β-Lactamase-positiv	0,25	0,12	2
Coagulase-negative Staphylokokken			
β-Lactamase-negativ	0,25	0,12	0,015
β-Lactamase-positiv	0,25	0,12	2

	Erythromycin	Roxithromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Serumspitzenspiegel (C_{max} (µg/ml)) [Dosis]	0,2–0,8 [250 mg Stearat p. o.] 1,4–1,7 [250 mg Estolat p. o.]	9–10 [300 mg p. o.] 6–8 [150 mg p. o.]	0,97 ± 0,8 [200 mg p. o.] 2,14 ± 0,18 [400 mg p. o.]	0,63 ± 0,52 [500 mg p. o.]
Bioverfügbarkeit	50 % (Estolat)	30 %	55 %	40 ± 18 %
Serum-Halbwertszeit t_{1/2} (h)	1,2–2,6	8,4–15,5	3,5–4,9	12–14
Harn-Recovery	4–15 %	10 % (53 % im Stuhl)	40–50 %	3–5 %
Konzentrationen in Körperflüssigkeit (µg/ml) in Körpergewebe (µg/g)	nach Standarddosis (Stearat oder Estolat) [Bereich]	150 mg p. o. Mehrfachdosierung [mittlere Spitzenwerte]	[150 mg/200 mg]	[250 mg/500 mg]
Tonsillengewebe	0,3–2,3	2,7–3,5	4–15 [150 mg]	3,2 [250 mg]
Sputum	0,3–2,3	6	1–3,5 [200 mg]	3,66 ± 2,4 [500 mg]
Mittelohrsekret	0,1–3,0	0,93	–	–
Bronchialsekret	1,6–9,4	3,1	0,6–2,2 [200 mg]	0,23–9,5 [500 mg]
Liquor (CSF)	0,1–0,8	3,83	–	–
Prostatasekret	–	2,81	0,6–4,3	5- bis 10fach überkomm. Konz.
Galle	80	–	40–100 [200 mg]	–

erfordert, besitzen die neueren Vertreter deutlich längere Halbwertszeiten, die eine zweimal und im Falle des Azithromycins auch einmal tägliche Applikation erlauben. Betrachtet man die pharmakokinetischen Daten in der Tabelle 2, dann zeigt sich, daß auch das Roxithromycin über eine recht lange Halbwertszeit verfügt und somit einmal täglich gegeben werden kann. Von besonderer Bedeutung für die klinische Wirksamkeit der Antibiotika ist deren Konzentration am Infektionsort. Die Anreicherung der Makrolid-Antibiotika, die an diversen Gewebespiegeln erkennbar ist, ist als gut bis sehr gut zu bezeichnen.

Da der Hauptanwendungsbereich der Makrolid-Antibiotika in der Therapie der Atemwegsinfektionen liegt, wurde bei der Darstellung besonderer Wert auf die Konzentration der verschiedenen Substanzen nach Gabe einer üblichen oralen Dosis in diesem Bereich gelegt (Tabelle 2). So sind die Konzentrationen im Tonsillengewebe, im Sputum, im Mittelohrsekret und insbesondere im Bronchialsekret bei den neueren Makroliden, die gegenüber einer dreimal täglichen 500 mg-Dosis von Erythromycin mit wesentlich geringeren Mengen behandelt werden können (z.B. 300 mg Roxithromycin oral, einmal täglich, 200 mg Clarithromycin oral, zweimal täglich, oder 500 mg Azithromycin oral für 3 bis 5 Tage, einmal täglich), praktisch identisch mit denen in Körperflüssigkeiten und -geweben. Bei gleicher antimikrobieller Wirksamkeit können

also mit deutlich geringeren Einzeldosen praktisch gleiche klinische Ergebnisse erzielt werden.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Makrolide zeigt bei allen oral verabreichten Präparaten aufgrund des Magensäureeinflusses eine nicht vollständige Resorption und wegen des sogenannten „first-pass-Metabolismus“ relativ niedrige Werte, die zwischen den einzelnen Substanzen aber erheblich differieren und oft auch großen individuellen Schwankungen unterliegen können. So liegt das Clarithromycin nach einer 250 mg-Dosis mit 55% im oberen Bereich und alle anderen Substanzen mit Ausnahme des Erythromycinestolats deutlich darunter. Es gibt auch Fälle, in denen gar nichts resorbiert wird. Diese Patienten sind nicht vorher auszumachen.

Da die neuen Makrolide insbesondere im Urogenitaltrakt, speziell in der Prostata, im Prostatasekret und im Sperma, deutlich höhere Konzentrationen als das Erythromycin erreichen, sind diese auch geeignet zur Therapie von Infektionen im Genitalbereich, insbesondere jedoch zur Behandlung von Infektionen, hervorgerufen durch Ureaplasmen und Chlamydien.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt.

FAZIT

Die neueren Makrolide (Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin) sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und ihres antimikrobiellen Wirkungsspektrums zur klinischen Anwendung bei der Tonsillitis/Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media acuta, der akuten Bronchitis, der Infektexazerbation der chronischen Bronchitis, der diffusen Panbronchitis sowie der Pneumonie geeignet. Weiterhin sind Makrolide aufgrund ihrer guten Gewebepenetration auch geeignet zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen.

Ein weiterer besonderer Anwendungsbereich sind wegen der generell guten Verträglichkeit der Substanzklasse Infektionen in der Pädiatrie. Schließlich sind Makrolide Partnersubstanzen (z. B. von Metronidazol und Amoxicillin) zur Therapie der Helicobacter pylori-Infektion. Auch die durch Zecken übertragene Borrelien-Infektion sowie Erkrankungen durch Toxoplasma gondii und Mycobacterium avium liegen im Indikationsbereich insbesondere der neuen Makrolid-Antibiotika.

Tabelle 3				
IN-VITRO-AKTIVITÄT DER MAKROLIDE GEGEN INFEKTIONSERREGER DES RESPIRATIONSTRAKTES				
MHK ₉₀ (mg/l)				
Organismus	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin	Roxithromycin
Chlamydia pneumoniae	0,060	0,500	0,007	0,250
Haemophilus influenzae	4	0,500	4–8	8
Moraxella catarrhalis	0,250	0,060	0,250	1
Mycoplasma pneumoniae	0,010	0,001	0,030	–
Streptococcus pneumoniae	0,030	0,120	0,015	0,030

MHK₉₀ = minimale Hemmstoffkonzentration für 90% der isolierten Keime

Betreuung von Patienten nach Splenektomie (SE)

Der Patient ohne Milz ist infolge Ausfalls mehrerer Immunfunktionen infektionsgefährdet. Besonders gefürchtet ist die sogenannte *Overwhelming Postsplenectomy-Infection (OPSI)*, die noch viele Jahre nach einer Splenektomie auftreten kann. Sie verläuft unter dem Bild einer Sepsis mit einer Mortalität zwischen 50 und 80%. Die Inzidenz wird mit 0,6 bis 1,7% angegeben und ist zehnmal häufiger nach der elektiven (hämatologische Erkrankungen) als nach der traumatischen SE. Die häufigsten Erreger sind *Streptococcus pneumoniae* (50 bis 70%), *Haemophilus influenzae* Typ b, *Neisseria meningitidis*, Staphylokokken und *Escherichia coli*. Es kommen auch schwere Virusinfektionen (Varicellen, Cytomegalie, Hepatitis u. a.) vor. Besonders gefährdet sind Kinder unter 4 Jahren.

Wegen dieser Gefährdung sollten alle Patienten nach SE einen (Impf-)Ausweis in der Tasche haben, damit jeder Arzt sofort informiert wird.

Prophylaxe von Infekten

• Antibiotika

Als Prophylaxe gegen eine *Pneumokokken*-Infektion kommen langwirksame Penicilline (z.B. Tardocillin, alle vier Wochen eine Injektion) in Frage oder die orale Gabe von Penicillin V (400.000 I.E., 2 x täglich). Die Dauer der Prophylaxe hängt vom Grundleiden ab: bei elektiver SE muß sie u. U. lebenslang erfolgen.

• Impfungen

Polyvalente *Pneumokokken*-Vakzine enthalten gereinigte kapsuläre Polysaccharide der 23 wichtigsten Serotypen. Etwa 90% der Patienten sollen dadurch geschützt sein. Um den optimalen Antikörpertiter zu erreichen, sollte man die Vakzine 2 bis 4 Wochen vor der geplanten SE verabreichen. Ist dies nicht möglich (Trauma), dann sollte die Impfung bei Krankenhausentlassung erfolgen. Wurde der Patient mit Immunsuppres-

siva behandelt, darf frühestens sechs Monate danach immunisiert werden. In der Zwischenzeit sollte der Patient prophylaktisch Penicillin (s.o.) bekommen.

Zeitgleich mit der ersten Impfung sollte der Patient für zwei Jahre Penicillin (s.o.) erhalten. Der Impferfolg muß anhand von Antikörpertitern überprüft werden. Eine Reimmunisierung muß bei niedrigen Titern erfolgen. Einige Autoren empfehlen eine erneute Impfung alle fünf bis zehn Jahre. Der Impfschutz muß aufgefrischt werden, wenn besondere Situationen vorliegen wie ein Unfall, interkurrente Erkrankungen o.ä.

Eine Impfung gegen *Meningokokken* ist nicht obligat. Kinder, besser auch Erwachsene, sollten auch gegen *Haemophilus influenzae Typ b* geimpft werden. *Hepatitis*-Schutzimpfungen und jährliche *Grippe*schutzimpfungen werden ebenfalls empfohlen.

Obwohl die Impfungen nur einen relativen Schutz bieten, wird auf sie heute größter Wert gelegt, dies auch bei trau-

matischer SE, weil die volle Funktion eines Regenerates eines Teils der zerrümmerten Milz nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Bei Schwangeren und bei Kindern unter vier Jahren sollten die Impfungen nicht durchgeführt werden.

Die Gefahr einer OPSI besteht lebenslang. Deshalb muß jede, auch „banale“ Infektion ernstgenommen werden. Der splenektomierte Patient muß auf sein erhöhtes Risiko einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* und anderen Malaria-Erregern hingewiesen werden. Der besonderen Gefährdung durch Borrelien und FSME ist durch entsprechende prophylaktische Maßnahmen zu begegnen.

Da naturgemäß große, etwa gar randomisierte Studien fehlen, können einige der hier gegebenen Empfehlungen nur vorläufig sein und müssen später evtl. korrigiert werden.

Prof. Dr. med. Arnost Hromec

Komensky-Universität

Jégého 17

82108 Bratislava/Slowakische Republik

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt.

Antidepressive Therapie des prämenstruellen dysphorischen Syndroms

Einleitung

Eine kleine Gruppe von Frauen leidet prämenstruell unter einer schweren Beeinträchtigung der Stimmung. Aufgrund der charakteristischen Beschwerden dieser Frauen erfolgte die Einordnung in ein spezielles Krankheitsbild, das prämenstruelle dysphorische Syndrom (PMDS). Während das prämenstruelle Syndrom (PMS) häufig vorkommt, ist der Anteil aller menstruierenden Frauen mit PMDS vergleichsweise klein: etwa 3–5% erfüllen die Kriterien zur Einstufung in das PMDS.

Die Behandlung mit Gestagenen, Estrogenen, Diuretika, Vitaminen sowie pflanzlichen und mineralischen Präparaten hat gegenüber einer Placebo-Therapie keinen gesicherten Effekt.

Neue Studien

Erfolgreicher scheinen Behandlungen mit trizyklischen und den die Wiederaufnahme von Serotonin hemmenden Antidepressiva (SSRI) zu sein. In einer aktuellen Studie wurde speziell der Effekt dieser letztgenannten Medika-

mente untersucht (1). Von den 447 für die Studie vorgesehenen Patientinnen erfüllten 243 die Kriterien für das PMDS, 200 Patientinnen schlossen die Studie ab. Die einbezogenen Patientinnen wurden zunächst während zweier Zyklen beobachtet, anschließend folgte ein einfach blinder Placebo-Zyklus. Erst danach wurden doppelblind randomisiert drei Therapie- bzw. Placebo-Zyklen durchgeführt. Die Therapie erfolgte während des gesamten Zyklus und begann mit einer Dosierung von 50 mg Sertralin bzw. Placebo am 1. Zyklustag. Bei unzureichendem Effekt wurde die Dosis im Folgezyklus auf 100 mg und – bei weiterhin fehlender Besserung – auf 150 mg im dritten Zyklus gesteigert. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden die Symptome von den Patientinnen täglich selbst registriert; außerdem wurden strukturierte Interviews unter Verwendung von speziellen Testverfahren durchgeführt (Hamilton rating scale für Depressionen, clinical global impression scale und social adjustment scale).

Ergebnisse

Hinsichtlich der täglich registrierten Symptome fand sich in der Sertralin-Gruppe ein signifikanter Rückgang gegenüber der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Eine signifikante Besserung des Beschwerdebildes ließ sich auch mit den genannten spezifischen Testverfahren nachweisen.

Zu unerwünschten Wirkungen kam es in beiden Gruppen (75% in der Sertralin-Gruppe, 58% in der Placebo-Gruppe). Ernsthaft waren jedoch nur 18% in der Verum- und 14% in der Placebo-Gruppe. Bei den unerwünschten Wirkungen handelte es sich um Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Mattigkeit und verminderte Libido. Signifikant häufiger gegenüber der Placebo-Behandlung traten bei den mit Sertralin behandelten Patientinnen allerdings nur Übelkeit, Diarrhoe und verminderte Libido auf. Als weitere mögliche Nebenwirkung ist auch die Induktion einer Manie bei bipolaren Patientinnen nicht auszuschließen.

Literatur

Yonkers KA et al.: Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. JAMA 278 (12): 983–988 (1997)

*Prof. Dr. med. W. Kuhn
Priv.-Doz. Dr. Dr. med. B. Hinney
Universitäts-Frauenklinik
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen*

FAZIT

Die Behandlung der prämenstruellen Dysphorie mit Sertralin kann aufgrund der erhobenen Befunde gegenüber einer Placebo-Therapie als deutlich wirksamer angesehen werden. Eine strenge Indikationsstellung, Erfolgskontrollen und eine enge ärztliche Betreuung der Patientinnen sind aber unbedingte Voraussetzungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – vorbeugen, erkennen, behandeln

ACE-Hemmer-induzierte angioneurotische Ödeme: Erstmanifestation nach Langzeitanwendung

Unter den Nebenwirkungen der ACE-Hemmer beansprucht die Entwicklung von Angioödem (auch als angioneurotische Ödeme bezeichnet) als Stoffgruppen-typische unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) besondere Beachtung.

Angioödem kommen an der Haut (vor allem an Lippen, Lidern, Wangen, sehr selten an Extremitäten sowie Penis bzw. Skrotum) vor. Sie können aber auch Schleimhäute (gesamter Mundbereich, Zunge, Subglottis, Rachenraum und Larynx) betreffen und somit eine vitale Bedrohung auslösen, die Notintubationen, auch Nottracheotomien, zur Folge haben können.

Derartige dramatische Ereignisse wurden weltweit schon nach einmaliger Einnahme eines ACE-Hemmers beobachtet. Nach Einführung von Captopril und Enalapril in den 80er Jahren wurde aufgrund der jeweiligen Fallanalysen in verschiedenen Ländern bekannt, daß sich die übergroße Mehrzahl von Angioödem unter der Einwirkung von ACE-Hemmern bereits innerhalb der ersten 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn manifestiert. Das Auftreten nach mehr als 6 Monaten gehörte eher zur Ausnahme. Seit Anfang der 90er Jahre sind Einzelfälle einer späten Erstmanifestation nach 1 bis 7 (!) Jahren Behandlungsdauer bekanntgeworden.

Die Auswertung von Fallberichten, die der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über einen längeren Zeitraum mitgeteilt wurden, bestätigen den schon 1996 erkennbaren Trend, daß die Zahl der Patienten, die bei jahrelanger problemloser Anwendung plötzlich von Angioödem betroffen werden, steigt (Tabelle 1). Die Zahl der als lebensbedrohlich klassifizierten Fälle fällt bevorzugt in die Gruppe IV (Klassifikation: siehe Tabelle). Da zunehmend ältere Menschen mit ACE-Hemmern behandelt werden, sind sie dementsprechend auch in den analysierten Gruppen mit lebensbedrohlichen Komplikationen vertreten. 42% der Fallberichte 1992–1998 betreffen Patienten, die über 70 Jahre alt waren.

Ein Teil der Patienten erleidet unter der ACE-Hemmer-Therapie rezidivierende Angioödem. Von den betroffenen Perso-

Jahr Fallzahl	1992 n = 56	1996 n = 79	1998 n = 46
Gruppe I (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn)	27%	13%	7%
Gruppe II (vom 2.–21. Tag nach Behandlungsbeginn)	41%	35%	28%
Gruppe III (vom 22. Tag – 6 Monate nach Behandlungsbeginn)	23%	24%	11%
Gruppe IV (über 6 Monate bis Jahre nach Behandlungsbeginn; max. 6 Jahre)	9%	28%	54%

Tabelle 1: Vergleich der Erstmanifestation von Angioödemem (in Prozent)

Die zeitlichen Angaben mit Gesamtfallzahl 1992, 1996, März 1998 umfassen jeweils konsekutive Berichtszeiträume.

nen werden erlebte blande Ödeme erst bei einer neuen Attacke mitgeteilt. Es ist plausibel, daß bei längerfristiger guter Verträglichkeit keine Beziehung mehr zur Pharmaka-Einnahme hergestellt wird. Der kausale Zusammenhang mit der Medikation wird daher auch ärztlicherseits, selbst in Notfall-Ambulanzen, verkannt.

In einer gezielten Analyse zur Rezidivhäufigkeit wurde kürzlich die Rate

rezidivierender Angioödemem mit 24% angegeben, in den Berichten an die AkdÄ waren es 17% von 125 der Jahre 1992 bis März 1998. In publizierten Einzelfällen sind 18 Rezidive (über 3 Jahre) registriert. In den Berichten an die AkdÄ betrug die Rezidivrate „bis maximal 7-mal“. Ein Patient war 6mal vorhergehend „wegen Quincke-Ödem“ stationär behandelt worden. Dies zeigt, daß das Risiko eines ACE-Hemmer-Angioödemem

noch deutlicher im Bewußtsein des Arztes verankert sein sollte.

*Prof. Dr. med. Heinrich Wernze
Internistische Praxis
Pilziggrundstraße 54
97076 Würzburg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. R. Lasek, Köln.

FAZIT

Bei der großen Verbreitung von ACE-Hemmern ist es ratsam, jedes Angioödem eines Patienten primär als ACE-Hemmer-induziert anzusehen, bis durch eine sorgfältige Medikamenten-Anamnese jeder Verdacht ausgeräumt ist. ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem sind in aller Regel dadurch gekennzeichnet, daß zumeist keine allergische Diathese nachgewiesen werden kann.

Angioödemem nach ACE-Hemmern imitieren phänomenologisch in vielerlei Hinsicht das seltene, nicht auf einer Allergie, sondern auf einem C₁-Esterase-Inhibitor-Mangel basierende hereditäre angioneurotische Ödem, das H. Quincke 1882 beschrieben hat. Die genaue Kenntnis dieses Krankheitsbildes dürfte die Aufmerksamkeit gegenüber ACE-Hemmer-ausgelösten Angioödemem wesentlich verbessern.

Erblindung durch Protonenpumpenhemmer – wie groß ist die Gefahr?

Einleitung

In unserem System der Spontanerfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) erscheinen immer wieder Berichte über schwere Sehstörungen unter der Therapie mit Protonenpumpenhemmern. Sie reichen bis zu beidseitiger irreversibler Erblindung wegen arterieller Gefäßverschlüsse im Sehnerv (anteriore ischämische Optikusneuropathie = AION) nach intravenöser Gabe (z.B. Omeprazol i.v. bei einer 63jährigen Patientin; AkdÄ-Nr.: 124040), aber auch nach oraler Applika-

tion (z.B. Pantoprazol und Lansoprazol oral bei einer 59jährigen Patientin; AkdÄ-Nr.: 124151).

Protonenpumpenhemmer

Für Prävention und Therapie gastro-duodener Entzündungen und Ulzera haben sich die Protonenpumpenhemmer bewährt und gelten für Prophylaxe und Behandlung NSAR-induzierter Läsionen auch bei Risikopatienten als Mittel der Wahl.

Zu ihnen gehören Omeprazol (Ein-

führung 11/1989; Antra®, Gastroloc®), Lansoprazol (Einführung 6/1993; Agopton®, Lanzor®) sowie Pantoprazol (Einführung 9/1994; Pantozol®, Rufin®). 1996 wurden allein in Deutschland für Omeprazol 2.340.000, für Lansoprazol 876.000 und für Pantoprazol 1.077.000 Verordnungen registriert (Arzneiverordnungs-Report '97). Seit der Zulassung von Omeprazol sind in Deutschland mehr als 15 Millionen und weltweit deutlich über 250 Millionen Therapien durchgeführt worden. Angesichts der hohen und steigenden Zahl von Omeprazol- bzw. von Protonenpumpenhemmer-Verordnungen insgesamt ist die Frage nach dem möglichen Risiko von Sehstörungen von grundlegender Bedeutung.

Sehstörungen bei Anwendung von Protonenpumpenhemmern

In den Jahren 1993 und 1994 kam es zu einem sprunghaften Anstieg von UAW-Berichten über Sehstörungen in Verbindung mit der Gabe von Protonenpumpenhemmern (Abbildung 1). Aufgrund der Häufung von Einzelfallmeldungen über Verschwommensehen, Sehschärfenherabsetzung oder Gesichtsfeldeinschränkungen bis hin zur Erblindung vor allem nach der i.v.-Anwendung von Omeprazol hatte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in seinem Bescheid vom 2.8.1994 die Zulassung für diese Präparate zunächst ruhen lassen und mit Bescheid vom 31.7.1995 widerrufen.

Von insgesamt 764 UAW-Fallberichten, die bisher auf der Basis des Spontanerfassungssystems der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Zusammenhang mit der Protonenpumpenhemmergabe (oral und i. v.) eingegangen sind, betreffen 227 der gemeldeten UAW (29,7%) Sehstörungen. Hiervon entfallen 186 auf Omeprazol, 14 auf Lansoprazol und 27 auf Pantoprazol. Hinsichtlich Häufigkeit und Schwere der erfaßten Störungen überwiegen offensichtlich „neuroretinale“ Schäden, erfaßt mit den funktionellen und organischen UAW-Terms *Sehvermögen anomal* (n = 122), *Gesichtsfeldeinschränkung* (n = 18), *Optikusneuritis*, *Papillenödem* und *Optikusatrophie* (n = 19), *Skotom* (n = 3)

sowie vorübergehende und bleibende *Blindheit* (n = 15!). Bei 145 Meldungen über Patienten mit Störungen des Sehvermögens (männl. = 94, weibl. = 51) wurden 17mal eine Sehnervenschädigung und in 7 Fällen ein organischer Netzhautbefund dokumentiert. Die Applikation der Substanzen erfolgte vorwiegend oral (n = 121), aber auch intravenös, einschließlich der Infusionsform (n = 24). Als Quelle der UAW-Meldungen fungierten Krankenhäuser (n = 44), Fachärzte (n = 39), Allgemeinärzte (n = 42) oder „sonstige“ (n = 20).

Bewertung

Zur generellen Häufigkeit der geschilderten UAW und damit zur Gefährdung des Sehvermögens kann mit Hilfe des Spontanerfassungssystems keine gesicherte Aussage erfolgen. Aufgrund des heutigen Erkenntnisstandes ist unter Berücksichtigung der bekannten fachlichen Unterlagen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Protonenpumpenhemmern und den geschilderten Ereignissen nicht sicher zu belegen oder gar befriedigend zu erklären. Das geht insbesondere aus einer größeren Studie der WHO über Spontanberichte aus 42 Ländern (Lindquist et al., 1996) und einer retrospektiven epidemiologischen Kohortenstudie mit 140.000 Teilnehmern (nur orale Omeprazol-Therapie) aus Großbritannien (Rodriguez et al., 1996) hervor. Zuvor geäußerte Hinweise auf eine ätiopathogenetische Bedeutung einer lokalen

Vaskulitis konnten ebenfalls nicht bestätigt werden. Die von Schönhöfer (1997) im Zusammenhang mit den Sehstörungen vermutete Erklärung einer durch Hemmung der K⁺/H⁺-ATPase bedingten Vasokonstriktion und Ischämie der Netzhautarterien bezieht sich zunächst auf klinisch nicht bestätigte Invitro-Untersuchungen.

Es ist nicht ungewöhnlich, daß sich ein durch das Spontanerfassungssystem entstandener Verdacht zunächst nicht bestätigen läßt, sich später aber doch erhärtet. Der Verdacht muß zunächst ernstgenommen werden. Auch bei oraler Anwendung dieser Präparate ist zur strengen Indikationsstellung und zu strikter Einhaltung der Dosierungsempfehlungen Anlaß gegeben.

Literatur

1. Lindquist M, Pettersson M, Edwards R et al.: Omeprazol and Visual Disorders: Seeing Alternatives. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 5: 27–32 (1996)
2. Rodriguez LG, Mannino S, Wallander MA, Lindblom B: A cohort study of the ocular safety of anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 42: 213–216 (1996)
3. Schönhöfer PS, Werner B: Ocular damage associated with proton pump inhibitors. *BMJ* 314: 1805 (1997)

*Prof. Dr. med. Hans Gert Struck
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der MLU Halle-Wittenberg
Magdeburger Straße 8
06097 Halle/Saale*

Für die kritische Durchsicht danken wir Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt.

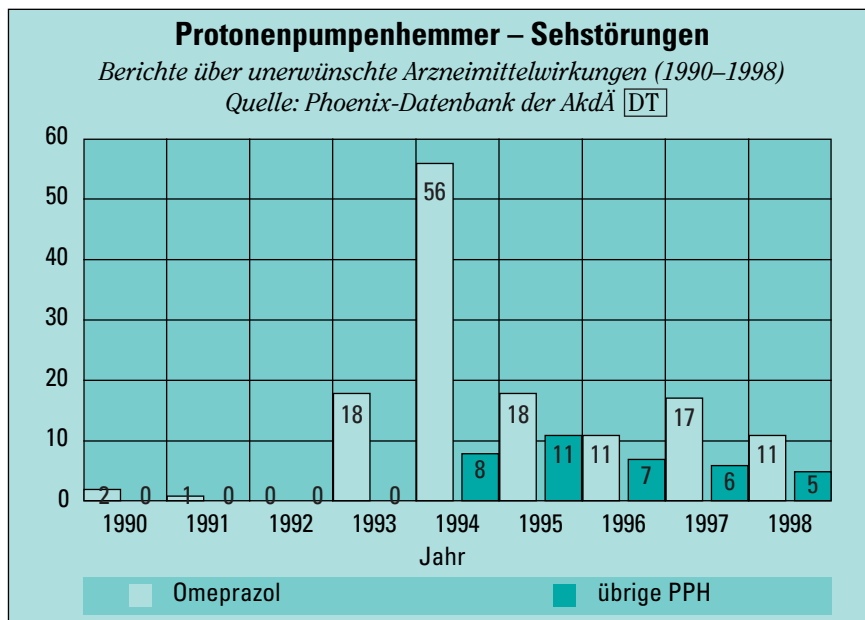


Abbildung 1

FAZIT

Unter der Gabe von Protonenpumpenhemmern sind schwere Sehstörungen bis zur beiderseitigen Erblindung als UAW gemeldet worden. Ein kausaler Zusammenhang kann bisher nicht belegt, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Bei Sehstörungen sollte deshalb sofort der behandelnde Arzt aufgesucht werden, der über die weitere Therapie entscheidet und ggf. eine augenärztliche Untersuchung veranlaßt.

Thorakale Schmerzen infolge Arzneimitteltherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) am Herzen stellen eine potentiell letale Komplikation dar. Das Spektrum umfaßt:

- Auslösung oder Verschlechterung einer myokardialen Ischämie
- atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- primäre kardiomyozytäre Schädigung

Klinisch manifestieren sich diese Nebenwirkungen als stabile oder instabile Angina pectoris oder als Myokardinfarkt, weiter als Palpitationen, Herzrasen, Schwindel, Synkope, schlimmstenfalls als Herzinsuffizienz oder plötzlicher Herztod.

In einem kürzlich erschienenen Beitrag bewerten J.P. Ottervanger et al. die UAWs „Angina pectoris“ und „Myokardinfarkt“ über einen Zeitraum von 20 Jahren (1975–1994) auf der Grundlage von freiwilligen Meldungen bei der zuständigen niederländischen Behörde für medikamentöse Nebenwirkungen. Von 19.141 Berichten wurden nach Ausschluß von zweifelhaften, unvollständigen Fällen und solchen, die mit einer Überdosierung in Zusammenhang standen, 183 weiter analysiert (Angina pectoris 71 %, Myokardinfarkt 29 %).

Therapeutika zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems

waren mit 29 % (53 Fälle) vertreten. Hier hatten mit 35 Fällen die Antimigränemittel den größten Anteil, gefolgt von trizyklischen Antidepressiva mit 17 Fällen. Bei den Antimigränemitteln handelte es sich fast ausschließlich um den Wirkstoff Sumatriptan. Bei den Herz-Kreislauf-Medikamenten mit einem Gesamtanteil von 20 % (37 Fälle) überwogen die Calciumantagonisten mit 15 (davon Nifedipin mit 9) Fällen. In geringerer Zahl werden daneben Betasympathikomimetika, Antihistaminika, Hormonpräparate, antiinfektios-wirkende Substanzen und Analgetika aufgeführt.

Mögliche kausale Pathomechanismen für die Induktion der chronischen bzw. akuten Ischämie ergeben sich so wesentlich über koronar-vasokonstriktive Mechanismen, Steal-Phänomene, eine sympathische Aktivierung und die Begünstigung einer vermehrten intrakoronaren Thromboseneigung. Bei zahlreichen Fällen, z.B. bei den antiinfektios-wirksamen Substanzen, bleibt die Pathogenese ungeklärt.

Literatur

Ottervanger JP, Wilson JHP, Stricker BHC: Drug-induced chest pain and myocardial infarction. Reports to a national

center and review of the literature. J Clin Pharmacol 53: 105–110 (1997)

*Dr. med. Frank-Chris Schoebel
Prof. Dr. med. Bodo-Eckehard Strauer
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Medizinische Klinik und Poliklinik B
Klinik für Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf*

FAZIT

Die Autoren führen selber kritisch an, daß aufgrund einer unvollständigen Meldung von einer größeren Dunkelziffer an unerwünschten kardialen Nebenwirkungen auszugehen ist, was insbesondere bei kardialen Todesfällen zutrifft. Trotz der nicht möglichen Aussage zur Inzidenz ist der Wert einer solchen Untersuchung unbestritten, da die Aufmerksamkeit für kardiale Nebenwirkungen gesteigert wird.

Systematische klinische Untersuchungen, z.B. in Form von Metaanalysen, können gezielter durchgeführt sowie klinisch-experimentelle bzw. experimentelle Studien ermöglicht werden, um bisher nicht entdeckte Pathomechanismen aufzuklären. Darüber hinaus ist es wünschenswert, daß sich das Meldeverhalten der Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft weiter verbessert.

Aus der 66. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (26.11.1998)

Clozapin

Agranulozytosen als unerwünschte Wirkungen von Clozapin sind schon lange bekannt. Die Inzidenz ist mit ca. 1–4 % aller behandelten Fälle recht hoch. Die Substanz wird aber nur von einem kleinen Kreis von Ärzten verordnet, der genau informiert ist. In den ersten drei Monaten müssen wöchentliche Blutbildkontrollen erfolgen.

Olanzapin

Der AkdÄ liegen einige Verdachtsfälle über Leukozytopenien bzw. Granulozytopenien vor. Nach Auffassung des Gremiums ist nicht sicher erwiesen, daß Olanzapin auch Agranulozytosen verursachen kann. Es wird um besondere Aufmerksamkeit in diesem Punkt gebeten.

Ticlopidin

Die Risiken der Substanz (z.B. Blutbildstörungen, Leberfunktionsstörungen) und auch die Indikationseinschränkung wurden schon mehrfach in AVP dargestellt. Möglicherweise stehen auch einige Fälle einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) mit der Gabe von Ticlopidin im Zusammenhang. Es wird darauf hingewiesen, daß – unter Beachtung der Indikation – mit Acetylsalicylsäure (100 mg/die ASS) eine wirksame, wesentlich billigere und bezüglich schwerer UAW offenbar sicherere Prophylaxe zur Verfügung steht.

Thiamazol

Die Möglichkeit des Auftretens von Agranulozytosen unter einer Thiamazol-Therapie gehört zum Allgemeinwissen aller Ärzte. Der AkdÄ gehen jedoch regelmäßig weitere Meldungen über diese UAW zu. Es sollte versucht werden, als Behandlungsalternative die Radiojodtherapie einem größeren Patientenkreis zugänglich zu machen.

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Der AkdÄ liegen Meldungen über Thrombozytopenien und Blutungen vor.

Ein Kausalzusammenhang ist nicht hinreichend gesichert; um besondere Aufmerksamkeit wird gebeten.

Sumatriptan und andere „Triptane“

Es wird nochmals auf die Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt („Kontraindikation bei Sumatriptan beachten“) aus dem Jahr 1995 hingewiesen. Zu den neueren Triptanen liegen bislang nur einzelne Berichte über UAW vor. In der Neuauflage der „Therapieempfehlungen Kopfschmerzen“ (in Vorbereitung) wird ausführlich auf diese Substanzgruppe eingegangen.

Hyperkaliämie

Im Zusammenhang mit einem der AkdÄ berichteten Todesfall eines mit ACE-Hemmer und Kalium-Brausetabletten behandelten Patienten wird auf das Risiko einer Hyperkaliämie aufmerksam gemacht. Eine Hyperkaliämie droht bei Kombination eines ACE-Hemmers mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Triamteren), Trimethoprim (Co-Trimoxazol) oder – wie im vorliegenden Fall – Kaliumsalzen.

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

Todesfall unter der Kombination eines trizyklischen Antidepressivums mit einem SSRI

Über die massiven pharmakokinetischen Wechselwirkungen, die bei Anwendung vieler selektiver Serotonin-Rücknahmehemmer (SSRI), z.B. Fluoxetin, zu beachten sind, wurde vielfach berichtet (vgl. Arzneiverordnungen, 18. Auflage, S. 791 ff.). Zu welchen fatalen Folgen diese führen können, zeigt folgender Fall:

Bei einem 36jährigen Mann war Amitriptylin (150 mg/d) zusammen mit Fluoxetin (40 mg/d) wegen einer depressiven Störung verschrieben worden. Sechs Wochen später wurde der Patient tot zu Hause aufgefunden. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelte es sich um einen schon vor mehreren Wochen ein-

getretenen plötzlichen Herztod. Die Umstände sprachen gegen einen Suizid. Im Blut wurden toxische Konzentrationen von Amitriptylin gefunden, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der bekannten Hemmung des Amitriptylin-Stoffwechsels durch Fluoxetin.

Literatur

Preskorn SH, Baker B: Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. JAMA 277 (21): 1682 (1998) HÖ

Verschlechterung der Nierenfunktion unter „Sequentialtherapie“

Eine 1914 geborene Patientin erhielt wegen einer Herzinsuffizienz 40 mg Furosemid täglich. Wegen einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie bekam die Patientin Lorzaar® plus (Losartan/Hydrochlorothiazid). Unter dieser Therapie kam es zu hypotonen Blut-

druckwerten (90/60 mmHg) und einem rapiden Anstieg des Plasmakreatinins auf 5,8 mg/dl. Die Patientin wurde zunehmend somnolent. Nach Absetzen von Lorzaar® plus bekam die Patientin wieder normale Blutdruckwerte um 120/80 mmHg, und der Kreatininwert

normalisierte sich auf 1,08 mg/dl (AkdÄ-Nr. 124094).

Die rapide Verschlechterung der Patientin dürfte zwei Gründe gehabt haben: Einmal das Absinken des Blutdruckes infolge einer relativen Überdosierung von Antihypertensiva und zum anderen die (ungewollte, aber hochwirksame) diuretische „Sequentialtherapie“ durch gleichzeitige Gabe eines Schleifen- und eines Thiazid-Diuretikums. HÖ

Vancomycin und Priapismus

Es wird über einen 37jährigen Patienten mit diabetischem Spätsyndrom und Nierentransplantation berichtet, der wegen einer Eiterung am Knie Vancomycin erhielt. Nach zwei Dosen (1 g/die) kam es zum Priapismus. Durch Punktion konnte dem Patienten geholfen werden. Durch

ein Versehen bekam der Patient später zum zweiten Mal Vancomycin, 500 mg iv., alle zwölf Stunden. Nach sechs Dosen kam es erneut zu einem Priapismus.

Obwohl die Substanz seit 1958 verwendet wurde, ist bisher über diese

Nebenwirkung noch nicht berichtet worden.

Literatur

Czachor JS, Garzaro P, Miller JR: Vancomycin and priapism. New Engl J Med 338 (23): 1701 (1998) HÖ

Ototoxizität unter Einmalgabe von Gentamicin

Die Autoren berichten über 28 Patienten, die im Rahmen hämatologischer Erkrankungen eine Neutropenie mit Fieber entwickelten. Sie bekamen neben anderen Antibiotika (vorwiegend Beta-lactame) einmal täglich Gentamicin in einer Dosis von 7 mg/kg.

Bei fünf Patienten (18%) entwickelte sich eine Ototoxizität. Die Fälle werden im einzelnen dargestellt. Dabei zeigt sich, daß Gentamicin sehr lange gegeben wurde (bis zu 26 Tage). Vielfach gingen dem Hörverlust Symptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen voraus.

Die Autoren empfahlen die Begrenzung der Therapiedauer auf 7 bis 10 Tage, eine niedrigere Dosis von 5 mg/kg/die und die strikte Beachtung erster Zeichen einer Schädigung des Gleichgewichtsorgans.

Literatur

El-Bakri F, Pallett A, Smith AG: Ototoxicity induced by once-daily gentamicin. *Lancet* 351 (9113): 1407–1408 (1998) HÖ

Aus der Praxis – für die Praxis

Kasuistik

Ein 48-jähriger Patient, bei dem seit langem eine Hypertonie bekannt ist, wird wegen zunehmender Sehverschlechterung in eine Augenklinik eingewiesen. Dort wird ein Fundus hypertonicus Stadium IV (ausgedehnte Blutungen, Degenerationsherde, Ödeme der Netzhaut und der Papillen) festgestellt. Gleichzeitig wird eine schwere Hypertonie festgestellt und der Patient in eine Nephrologische Klinik überwiesen.

Die bisherige, vom niedergelassenen Nephrologen festgelegte antihypertensive Therapie bestand aus Selectol® (Celi-prolol) 1-0-1, Lonolox® 10 (Minoxidil) 1-1-1, Arelix® (Piretanid) 1-1-0, Delix® 5 (Ramipril) 1-0-0 und Kalinor® Brause

(Kaliumcitrat)1-0-1. Bei der Aufnahme in der Nephrologischen Klinik ergaben sich bei mehrfachen Messungen Blutdruckwerte von 182/82 mmHg, 181/85 mmHg, 208/79 mmHg und 187/89 mmHg.

Der durchaus aufgeschlossene Patient (Facharbeiter) erklärt auf intensives Befragen, daß er seine Medikamente regelmäßig und ordentlich eingenommen habe.

Der Patient erhielt unter stationären Bedingungen 2 x 10 mg Lonolox® (Minoxidil), 1 x 10 mg Concor® (Bisoprolol), 50 mg Unat® (Torasemid) sowie 10 mg Norvasc® (Amlodipin). Hierunter stellten sich Blutdruckwerte von 128/74

mmHg, 139/71 mmHg, 136/73 mmHg, 141/75 mmHg und 137/75 mmHg ein.

Wie läßt sich dieser Fall erklären?

Die Erklärung ist außerordentlich banal: die Angaben des Patienten waren unzutreffend. Er hatte nicht regelmäßig die verordneten Medikamente eingenommen. Nachdem ihm jetzt das Risiko der Erblindung drohte und er bereits feststellen mußte, daß er die Fußballweltmeisterschaft am Fernseher nicht mehr verfolgen kann, wird er künftig die Tabletten (hoffentlich) regelmäßig einnehmen. HÖ

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Grepafloxacin

Wirkung

Wie alle Chinolone wirkt Grepafloxacin (Vaxar®) durch Hemmung des bakteriellen Enzyms DNS-Gyrase (Topoisomerase II und Topoisomerase IV). Diese Enzyme sind essentiell für die Duplikation, Transkription und Reparatur der Bakterien-DNS und führen bei deren Blockade zu einer irreversiblen Vermehrungs- und Wachstumshemmung.

Die Substanz wurde von einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesell-

schaft für Chemotherapie e.V. (Naber K, Adam D: Einteilung der Fluorchinolone. *Münch Med Wschr* 140: 248–250 [1998]) in die „Gruppe III“ der Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger eingeordnet. Diese Gruppe unterscheidet sich im wesentlichen von den Gruppen I und II dadurch, daß die intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Entero-

kokken höher ist – bei vergleichbarer Aktivität gegen gramnegative Erreger.

Indikationen

Grepafloxacin ist indiziert zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch gegen Grepafloxacin empfindliche Bakterien bei folgenden Erkrankungen:

- ambulant erworbene Pneumonien einschließlich Pneumonien durch Pneumokokken, andere Pneumonie-Erreger sowie atypische Erreger (Dosierung: 600 mg einmal täglich)

- akute bakterielle Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (Dosierung 400–600 mg einmal täglich)
- unkomplizierte Gonorrhoe (Urethritis und Cervicitis)
- Urethritis und Cervicitis, verursacht durch Chlamydien (Dosierung: jeweils 400 mg einmal täglich).

Die Anwendungsdauer beträgt im allgemeinen 10 Tage, ist jedoch abhängig von Art und Schwere der Erkrankung des Patienten und der klinischen Symptomatik.

Kontraindikationen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Chinolone, bei Einschränkung der Leberfunktion sowie bei Kindern und noch im Wachstum befindlichen Jugendlichen (mögliche Schädigung von Gelenkknorpeln).

Bei bestimmten Patienten kann Grepafloxacin QT-Intervall-Verlängerungen auslösen, weshalb die Substanz auch kontraindiziert ist bei Patienten mit

- angeborenen oder dokumentierten QT-Intervall-Erkrankungen,
- Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere Hypokaliämie,
- klinisch relevanter Bradykardie,
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction,
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneistoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse I A- und Klasse III-Antiarrhythmika, sollte nicht erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen (UAW)

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Nervosität, Müdigkeit

sind häufig beschriebene UAWs (>1% bis <10%). Sehr häufig (>10%) sind Übelkeit und unangenehmer Geschmack. Häufig sind Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie, trockener Mund und Erbrechen. Weiterhin sind häufig Schwächegefühl (Asthenie), Appetitlosigkeit, Juckreiz, Hautausschlag, Photosensibilitätsreaktionen. Gelegentlich (>0,1% bis <1%) wurden allergische Reaktionen unterschiedlicher Schweregrade bis zum anaphylaktischen Schock sowie eine Tendinitis beschrieben. Bei den Laborwerten kann es zu vorübergehender Erhöhung von Kreatinin und Leberenzymen sowie Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Urikämie, Hyperlipidämie, Thrombozytopenie und Hyperglykämie kommen. Die meisten der berichteten unerwünschten Wirkungen waren jedoch vorübergehend und leicht bis mittelschwer.

Über Phototoxizität wurde für viele Chinolone berichtet. In Tiermodellen scheint Grepafloxacin eine geringere Potenz zur Phototoxizität zu besitzen als viele andere Chinolone, obwohl es in der Haut der pigmentierten Ratte mit relativ langer Halbwertszeit abgelagert wird.

Pharmakokinetik

Grepafloxacin wird nach oraler Applikation zu ca. 72% resorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder ein erhöhter pH-Wert des Magens beeinflussen das Ausmaß der Resorption nicht. Die maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) werden innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die Substanz wird zu ca. 50% an Plasmaproteine gebunden, wobei kein Einfluß durch höheres Alter oder eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion besteht. Nach oraler Gabe werden im Plasma ca. 50% unverändertes Grepafloxacin gefunden. Das Isoenzym CYP 1 A 2 ist in den oxidativen Metabolismus von Grepafloxacin involviert, während CYP 3 A 4 von geringerer Bedeutung ist.

Die Halbwertszeit von Grepafloxacin beträgt ca. 12 Stunden und 10 bis 16 Stunden nach Mehrfachanwendung. Die Substanz wird hauptsächlich hepatisch und biliär eliminiert: renale Ausschei-

dung 5 bis 14%, faecal 27% der oralen Dosis. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist daher nicht erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Behandlung mit Grepafloxacin kontraindiziert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. Dietrich Höffler, Darmstadt.

FAZIT

Bei Grepafloxacin handelt es sich um ein neueres fluoriertes, oral zu applizierendes Chinolon. Erfaßt wird ein recht breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Mikroorganismen, wobei die besondere Bedeutung der Substanz in ihrer Wirksamkeit gegenüber *Streptococcus pneumoniae* mit geringer Empfindlichkeit gegenüber Penicillin liegen dürfte. Grepafloxacin kann aufgrund seines antibakteriellen Spektrums bei bakteriellen Atemwegsinfektionen eingesetzt werden. Dies gilt für ambulant erworbene Pneumonien einschließlich Pneumonien durch Pneumokokken und Mykoplasmen und Chlamydien („atypische Erreger“).

Da resistente Pneumokokken und Beta-Laktamase-bildende Stämme von *Haemophilus influenzae* hierzulande erfreulicherweise noch selten vorkommen, wird Grepafloxacin nur selten indiziert sein. Es ersetzt nicht die primär indizierten Makrolide oder andere Fluorchinolone.

Die preisgünstige Verordnung

Captopril und Erythromycin

Aus Platzgründen werden an dieser Stelle nicht – wie bisher – alle Fertigarzneimittel als Säulendiagramme abgebildet, sondern lediglich die drei preiswerte-

sten und drei teuersten. Die kompletten Übersichten können aber per Faxpolling über den Arzneimittel-Informationsdienst abgerufen werden.

Rufnummer: 0190 / 36164 - 530

Die für den Preisvergleich aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.

Captopril Tabletten, 25 mg, 50 Stück, FB: 57,51 DM

	Capto 25 1A Pharma	11,73
	Capto 25 mg ABZ	11,73
	Captopril AL 25	11,75
	Captopril Atid 25, Cardiagen 25, Captopril acis 25 mg, Captoreal 25, Capto-Sanorania 25 mg, Captobeta 25, Capto Eu Rho 25, Capto 25 von ct, Captopril GRY 25, Captogamma 25, ACE-Hemmer-ratiopharm 25, Captohexal 25, Captopril Basics 25 mg, Captomerck 25 mg, Captoflux 25 mg, Sansanal 25, Captopril Stada 25, Tensostad 25, Captopril 25 PB, Captopril 25, Heumann, Tensiomin 25, Capto corax 25, Captopril Verla 25, Captopril Pfleger 25, Sigacap 25, Coronorm 25, Capto-Puren 25, Capto-dura M 25, Phamopril 25, Capto BASF 25 mg, Mundil 25, Captodoc 25 mg, Adocor 25, Captopril 25 Apogepha, Capto-KSK 25 mg, Captopress 25, Captowieb 25, Acenorm 25, Esparil 25, Captopril AWD 25	
	Capto-ISIS 25	40,95
FB	Lopirin 25	57,51
FB	Tensobon 25	57,51

Erythromycin Filmtabletten, 500 mg, 10 Stück, FB: 15,53 DM

	Ery 500-1A Pharma	10,03
	Erythromycin 500 acis	10,03
	Erythromycin Stada 500	10,15
	Erythro-Hefa 500, Erythrogenat, EryHexal 500, Erythromycin 500 Heumann, Erythromycin-Wolff, Ery-Diolan 500	
	Erycinum 500 FT	15,50
FB	Duraerythromycin 500	15,53
FB	Semibiocin 500	15,53

Erythromycin Filmtabletten, 500 mg, 20 Stück, FB: 28,61 DM

	Ery 500-1A Pharma	18,65
	Erythromycin AL 500	18,66
	Erythro-Hefa 500	19,00
	Erybeta 500, Erythromycin 500 acis, Erythromycin Stada 500, Erythrogenat, EryHexal 500, Erythromycin 500 Heumann, Erythromycin-Wolff, Ery-Diolan 500	
	Erycinum 500 FT	28,00
FB	Duraerythromycin 500	28,61
FB	Semibiocin 500	28,61

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand: 15. 12. 1998); alle Preisangaben in DM.

Das Risiko der Katarakt-Entstehung bei inhalativen Glucocorticoiden

Die Therapie des Asthma bronchiale ist durch die inhalativen Glucocorticoide revolutioniert worden. Dank ihrer einfachen Anwendung erfreuen sie sich allgemeiner Akzeptanz und großer Verbreitung. Ihre lokalen Wirkungen entsprechen denen oral applizierter Steroide.

Seit einiger Zeit werden jedoch auch darüber hinausgehende systemische Effekte gemutmaßt, wobei die Nebenwirkungen denen der systemischen Anwendung gleich sein könnten. Vor diesem Hintergrund untersuchten Cumming und Mitarbeiter (1) die Frage eines erhöhten Kataraktisikos als Folge einer inhalativen Corticosteroid-Therapie. Dazu wurden insgesamt 3.654 Patienten, die vor 1943 geboren waren, in eine Studie eingeschlossen, hinsichtlich ihres ophthalmologischen Status untersucht und bezüglich einer bestehenden systemischen oder inhalativen Cortison-Therapie befragt. Multivariate Analysen dieses Kollektivs, die als weitere Risikofaktoren Alter und Geschlecht, einen Diabetes mellitus, einen Nikotinabusus sowie eine arterielle Hypertonie umfaßten, ergaben, daß **inhalative Steroide als unabhängiger Risikofaktor** für die Entwicklung von Katarakten angesehen werden müssen. Es ließ sich sogar eine **Dosisabhängigkeit** nachweisen. So nahm das Kataraktisiko jenseits einer Gesamtdosis von 2000 mg Beclomethason statistisch signifikant zu, und dies um so mehr, je häufiger die Befragten systemische Steroidstoßtherapien in der Anamnese aufwiesen. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus bleibt jedoch auch in dieser Untersuchung ungeklärt.

Bedeutung gewinnt diese Untersuchung zum einen durch den Nachweis systemischer Nebenwirkungen auch inhalativer Corticosteroide am Beispiel der dosisabhängigen Kataraktentwicklung. Zum

anderen fordert sie damit indirekt auf, die streng zu stellenden Indikationen und vor allem die zu applizierenden Dosen immer wieder entsprechend des klinischen Verlaufs zu überprüfen.

Festzuhalten bleibt gleichwohl, daß die besprochenen **Ergebnisse in der Literatur nicht unwidersprochen** sind. Verschiedene ähnlich angelegte Studien konnten die beschriebenen Zusammenhänge nicht nachweisen (2, 3).

So bleiben zur Sicherung der Befunde ähnlich große, aber **prospektiv angelegte und placebokontrollierte Studien abzuwarten**.

Der gegenwärtige Stand der Amalgam-Debatte

In den letzten Jahren wird die Verwendung von Amalgam als Zahnfüllwerkstoff kontrovers diskutiert. Hierbei wird die wissenschaftliche Bewertung dadurch erschwert, daß neben gesundheitlichen Beurteilungen auch finanzielle Interessen eine Rolle spielen.

Amalgam ist eine Kombination von Alloyspartikeln und Quecksilber. Die vermuteten negativen Wirkungen des Amalgam werden dem Quecksilber zugeschrieben, welches zweifelsohne toxisch ist. Die entscheidende Frage ist, wieviel Quecksilber bei einer zahnärztlichen Behandlung und danach aufgenommen wird.

1. Wirkungen auf das Nervensystem

Quecksilberdampfexpositionen im Bereich von 25 bis 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, wie sie früher an Arbeitsplätzen vorkamen, entsprechend einer Quecksilberurinausscheidung von 30 bis 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin,

Literatur

1. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracta. *N Engl J Med* 337: 8–14 (1997)
2. Simons FE et al.: Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 342 (8874): 776–778 (1993)
3. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C: Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 91: 571–579 (1993)

*Prof. Dr. med. B. E. Strauer,
Priv.-Doz. Dr. med. C. Perings,
Düsseldorf*

sind mit Tremor und gestörter Nervenleitfähigkeitsgeschwindigkeit in Zusammenhang gebracht worden. Subjektive Symptome wie Müdigkeit und Irritabilität sind auch in der Gruppe von weniger stark Exponierten häufiger als bei noch geringer Belasteten berichtet worden. Messungen der Hg-Konzentration in der Atemluft von Personen mit mehreren Amalgamfüllungen ergaben einen Wert von 2 $\mu\text{gHg}/\text{Tag}$, Messungen im Urin einen Wert von bis zu 5 $\mu\text{g}/\text{l}$. Nur 0,2% der Bevölkerung weisen Werte von mehr als 20 $\mu\text{g}/\text{l}$ auf.

Der Abschlußbericht einer Experten-Gruppe der *schwedischen Kommission für Gesundheit und Wohlfahrt* stellte daher 1994 fest, daß die gegenwärtige Literatur einen Zusammenhang zwischen Amalgam-Exposition durch Zahnfüllungen und toxischen Effekten auf das Zentralnervensystem oder periphere Nervensystem nicht nahelegt.

2. Nierenschädigung

Bisher vorliegende Befunde bei Patienten mit Amalgamfüllungen zeigen einheitlich Konzentrationen, die eine nierenschädigende Wirkung nicht befürchten lassen.

3. Reproduktionstoxizität, Fertilität und Fetotoxizität

Die Mehrzahl der vorliegenden Befunde beim Menschen zeigen keine ungünstige Wirkungen von Amalgam auf Reproduktion, Fertilität und Fetustoxizität. Quecksilber tritt in den Fetus über, aber offenbar sind – im Gegensatz zu Methylquecksilber – kognitive Defizite nach intrauteriner Exposition mit Quecksilber aus mütterlichen Amalgamzahnfüllungen nicht beobachtet worden.

4. Hautveränderungen

Lokale Reaktionen auf Amalgamfüllungen kommen vor, sind aber selten. Die allergischen oder irritativen Veränderungen (lichenoide Läsionen der Mundschleimhaut) sind nach bisherigen Erfahrungen nach Entfernen des Amalgams reversibel. Extrem selten sind systemische allergische Reaktionen auf Amalgam berichtet worden.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler
Medizinische Klinik III,
Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9
64283 Darmstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Frau Professor Dr. med. U. Gundert-Remy, Berlin.

FAZIT

Auf der Basis des derzeitigen Erkenntnisstandes scheint es nicht gerechtfertigt, dem Amalgam andere Materialien zur Vermeidung unerwünschter gesundheitlicher Wirkungen vorzuziehen. Es besteht somit kein Anlaß, Amalgamfüllungen zu entfernen, außer bei Bestehen einer gesicherten Amalgamallergie.

Die sequentielle Nephronblockade

Einige Patienten reagieren auch bei adäquater Dosierung von Diuretika nicht mehr mit der gewünschten Diurese. Dies sind vor allem Patienten mit schwerer Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz oder einem nephrotischen Syndrom. Eine in letzter Zeit wiederentdeckte Therapie ist die Kombination von Wirkstoffen verschiedener Diuretikaklassen, die an unterschiedlichen Orten des Nierentubulus angreifen, insbesondere die Kombination von Thiaziden mit Schleifendiuretika.

Wird über einen bestimmten Zeitraum durch Schleifendiuretika die Rückresorption von Natrium im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife blockiert, so fließt mehr Natrium am distalen Tubulusepithel vorbei. Diese Zellen reagieren darauf mit einer Hypertrophie und Vermehrung ihrer Natriumkanäle. Dadurch wird die Rückresorption im distalen Tubulus so sehr gesteigert, daß

im Extremfall die Wirkung der Schleifendiuretika aufgehoben wird. Diese hypertrophierten Zellen werden nun mit Thiaziden blockiert. Damit wird wieder die gewünschte Natrium- und damit auch Urinausscheidung erreicht.

Normalerweise sind Thiazide ab einem Kreatininwert im Serum von 2,0 mg/dl nicht mehr wirksam. Bei dieser Indikation (sequentielle Nephronblockade) sind sie aber erlaubt und steigern die Wirksamkeit der Schleifendiuretika, deren Dosis sich dadurch oft auf ein Drittel reduzieren läßt.

Patienten unter sequentieller Nephronblockade bedürfen einer besonders engen Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Mögliche Komplikationen sind schwere Hypokaliämien, metabolische Alkalose, Nierenfunktionsverschlechterung und Dehydratation.

Eine weitere Möglichkeit der Diuretikakombination ist die gleichzeitige Gabe von Schleifendiuretika mit dem am proximalen Tubulus angreifenden Acetazolamid oder mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton. Die Gabe von Acetazolamid sollte wegen der Gefahr einer metabolischen Azidose nur unter stationären Bedingungen und für wenige Tage erfolgen. Die Therapie mit Spironolacton ist wegen einer möglichen Hyperkaliämie gefährlich. Die für eine solche Therapie in Frage kommenden Patienten sind oft auf ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorenblocker eingestellt oder haben eine Niereninsuffizienz. Dieser Gefahr muß mit einer besonders niedrigen Dosierung und engen Kontrollen begegnet werden.

*Prof. Dr. med. D. Höffler
Dr. med. M. Zieschang
Klinikum Darmstadt,
Medizinische Klinik III
Grafenstraße 9
64283 Darmstadt*

Azathioprin zur Rezidivprophylaxe bei Morbus Crohn

In einer Metaanalyse fünf ausgewählter randomisiert doppelblind durchgeführter Studien wurde von Pearson et al. die Wirksamkeit von Azathioprin (AZA) zur Remissionserhaltung und Steroidein-

sparung bei Morbus Crohn untersucht. Einschlusskriterien der Studien war ein Patientenalter über 18 Jahre und eine Crohn-Erkrankung in Remission (milde oder fehlende klinische Symptome

ohne/unter Medikation). Die Wirksamkeit der AZA-Therapie in einer Dosis von 1,0–2,5 mg/kg KG/Tag p.o. über einen Einnahmezeitraum von 26–52 Wochen wurde im Vergleich zu Placebo analysiert. Von 319 Studienpatienten nahmen 130 AZA. In Remission blieben mit 71% mehr Patienten unter AZA-Therapie als unter Placebo (53%; $p < 0,001$); und

unter AZA konnten mehr Patienten als unter Placebo die Steroiddosis reduzieren (83% versus 53%; $p < 0,011$). Allerdings mußte ein im Vergleich zu Placebo prozentual größerer Patientenanteil unter AZA die Therapie beenden (6,2% unter AZA versus 1,6% unter Placebo; $p < 0,035$). Die Autoren bestätigen damit die Wirksamkeit von AZA zur Remissionserhaltung und Steroideinsparung, weisen aber auf die im Vergleich zu Placebo erhöhten Therapieabbrüche hin.

Diese Studienergebnisse unterstützen das Konzept der oralen AZA-Therapie in einer Dosis von 2,5 mg/kg KG/Tag bei Morbus Crohn zur Remissionserhaltung und Steroideinsparung. Kritisch anzumerken ist die Tatsache, daß die Studienteilnehmer unterschiedlich hohe Steroiddosen einnahmen und das klinische Ansprechen nur in 2 der 5 ausgewerteten Studien durch Angabe eines

validen klinischen Aktivitätsindex (Crohn's Disease Activity Index < 150 oder Beendigung der Steroidtherapie) angegeben wurde.

Da die Therapieoptionen jedoch beim therapierefraktären, steroidabhängigen oder durch Fistelbildung komplizierten Morbus Crohn limitiert sind, sollte bei Patienten mit schwerem und kompliziertem Verlauf die Möglichkeit einer immunsuppressiven Langzeittherapie in Erwägung gezogen werden. Ob eine Therapie über 4 Jahre hinaus nutzt, ist bislang ungeklärt. Bis zum Eintritt der Wirksamkeit von AZA p.o. können 3 bis 4 Monate vergehen. Deshalb wurde in einer Studie die intravenöse Loading-Dosis von 20–44 mg/kg KG über 36 h vorgeschlagen, um die Zeitdauer bis zum Ansprechen zu verringern. Da AZA bei Mangel an Thiopurinmethyltransferase (TPMT) anders verstoff-

wechselt wird, sollte vor Gabe hoher intravenöser Loading-Dosen von AZA ein TPMT-Mangel ausgeschlossen werden. Auch sollte wegen möglicher Interaktionen die Gabe von Allopurinol unterbleiben.

Literatur

Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR: Azathioprine for maintenance of remission of Crohn's disease. In: The Cochrane Database of Systemic Reviews. The Cochrane Library. Oxford – Update Software, Issue 3, 1997

*Dr. med. Michael N. Göke
Professor Dr. med. Michael P. Manns
Abteilung Gastroenterologie und
Hepatology
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover*

Kann Finasterid die Morbidität der benignen Prostatahypertrophie (BPH) günstig beeinflussen?

Die *Finasteride Long Term Efficacy and Safety Study Group* berichtet im *New England Journal of Medicine* (1) über eine placebokontrollierte Studie, in der 3.040 Männer mit mäßigen bis ernstesten Symptomen und einer deutlichen Vergrößerung der Prostata drüse täglich mit 5 mg Finasterid über 4 Jahre behandelt wurden. In der Verumgruppe benötigten nur 5 von 100, in der Placebogruppe 10 von 100 eine chirurgische Therapie. Ein Harnverhalt trat bei 3% der Patienten in der Verum- und bei 7% in der Placebogruppe auf.

Zu diesem Artikel schreibt J. H. Wasson (2) einen lesenswerten Kommentar, in dem er eine Kosten-/Nutzenanalyse aufstellt und die Nebenwirkungsquote einer solchen Therapie der symptomatischen Verbesserung (2 Punkte auf einer 35-Punkte-Skala) gegenüberstellt. Nach seiner Rechnung verursachen

Männer, die Finasterid über 1 Jahr einnehmen, Kosten in Höhe von 700 Dollar (280.000 Dollar für 100 Männer bei einer Behandlung über 4 Jahre). Die Kosten für eine chirurgische Therapie liegen bei etwa 10.000 Dollar/Patient. Dabei konnte gegenüber der Placebogruppe bei 5 von 100 Patienten ein Harnverhalt vermieden werden, der einer chirurgischen Therapie bedurft hätte (Kosten 50.000 Dollar).

Das Editorial schließt mit der Feststellung – und dem kann man sich nur anschließen –, daß Ärzte und Patienten die Kosten von konservativen Behandlungsverfahren bei BPH gegen alternative Therapien einschließlich einer Wait-and-see-Strategie kritisch abwägen sollten. Wichtig ist, daß ein Therapieeffekt mit Finasterid überhaupt nur bei einer großen Prostata (Volumen über 40 ml) zu erwarten ist (3).

Literatur

1. McConnel JD et al.: The Effect of Finasteride on the Risk of Acute Urinary Retention and the Need for Surgical Treatment Among Men with BPH. *N Engl J Med* 338: 557–563 (1998)
2. Wasson JH: Finasteride to Prevent Morbidity from BPH. *N Engl J of Med* 338: 612 (1998)
3. Boyle P et al.: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride – meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 48: 398–405 (1996)
4. Palmtag H: Medizinische Behandlung der benignen Prostatahypertrophie (BPH). *AVP* 3/97: 4 (1997)

*Prof. Dr. med. H. Palmtag
Abteilung Urologie
Städtisches Krankenhaus
Arthur-Gruber-Straße 70
71065 Sindelfingen*

Resistenzentwicklung gegen Antibiotika – Verfütterung von Antibiotika an Tiere

Weltweit wird eine zunehmende Resistenz von Bakterien beobachtet, die Erkrankungen bei Menschen hervorrufen. So sind in verschiedenen Ländern insbesondere Penicillin-resistente Stämme von *Streptococcus pneumoniae* (Erreger der klassischen Lungenentzündung), Meticillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (klassische Eitererreger) und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*-Stämme (ebenefalls Eitererreger, Erreger von Harnwegsinfekten) aufgetaucht.

Zumindest bei dem letztgenannten Erreger ist eine Beziehung zur Verfütterung von Antibiotika an Tiere zu sehen: Über längere Zeit erhielten Tiere im gesamten Bereich der EU Avoparcin, ein Antibiotikum, das den in der Humanmedizin verwendeten Medikamenten (Vancomycin, Teicoplanin) sehr nahe verwandt ist. Dieser Keim findet sich heute bei 5% der unausgewählten Bevölkerung und z. B. im Abtropfwasser gefrorener Hähnchen, nicht aber im Kot von

wildlebenden Tieren (Rehe, Hasen, Kaninchen u. a.).

Weiterhin sind nahezu die Hälfte aller heute bei Menschen nachzuweisenden pathogenen Bakterien gegen Tetracyclin unempfindlich. Tetracyclin war über Jahrzehnte in der Antibiotikatherapie ein Standardpräparat; es wurde seit 1950 in großen Mengen an Tiere als „Leistungssteigerer“ verfüttert. Heute ist es in der Humanmedizin nur noch in Ausnahmesituationen verwendbar.

Im Hinblick auf diese Entwicklung **fordert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Die Resistenzbestimmung unterliegt DIN-Normen. Die Ergebnisse sind also untereinander vergleichbar. Sie sollten zentral gesammelt und ausgewertet werden.

Ärzte und Tierärzte sind immer wieder dahingehend zu ermahnen, Antibiotika

nur bei klaren Indikationen einzusetzen. Forschungsprojekte, die die rasche und sichere Unterscheidung bakterieller von viralen Infektionen zum Ziel haben, sind nachdrücklich zu fördern.

Weltweit ist zu fordern, daß Antibiotika nur auf Rezept – ausgestellt von qualifizierten Human- oder Veterinärmedizinern – erhältlich sind. Der freie Verkauf von Antibiotika – wie in einigen Ländern üblich – kann nicht akzeptiert werden.

Die Verwendung von Antibiotika als Futtermittelzusatz ist einzuschränken, zumal der Nutzen von Fachleuten als grenzwertig bezeichnet wird.

Die Verwendung von Antibiotika als Futtermittelzusatz ist ausschließlich auf Substanzen zu beschränken, die nicht beim Menschen angewendet werden. Antibiotika, die in Substanzgruppen fallen, welche in der Humanmedizin angewendet werden, sind ebenfalls auszuschließen. Beispielsweise ist derzeit die in der Bundesrepublik übliche Verwendung von Fluorchinolonen als Futtermittelzusatz völlig inakzeptabel, da dieser Substanzklasse wertvolle und lebensrettende Medikamente in der Humanmedizin zählen. HÖ

Bei welcher ASS-Dosis wird die Wirkung von ACE-Hemmern abgeschwächt?

Mehrfach ist die Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von ACE-Hemmern durch Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. andere Cyclooxygenase-Hemmer beschrieben worden. Auch in AVP wurde bereits über Interaktionen zwischen ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika berichtet (1). In einer Arbeit aus Mailand (2) wurde nun versucht, die minimale ASS-Dosis, die eine solche antagonistische Wirkung zeigt, zu bestimmen.

In einer Dosierung von 100 mg/Tag ASS kam es zu keiner Wirkungsabschwächung. 300 mg/Tag zeigten dagegen bei etwa der Hälfte der Patienten einen antagonistischen Effekt.

Literatur

1. Lasek R: Interaktionen zwischen ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika. AVP Arzneiverordnung in der Praxis 1/1997: 1–2
2. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F et al.: Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. Clin Pharmacol Ther 63: 79–83 (1998)

Prof. Dr. rer. nat. U. Klotz, Stuttgart

FAZIT

Bei der Gabe von ASS ist – zumindest in Dosen von mehr als 100 mg/Tag – mit einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von ACE-Hemmern zu rechnen.

Für das zweite wichtige Indikationsgebiet der ACE-Hemmer, die Herzinsuffizienz, gibt es ebenfalls Hinweise für eine Wirkungsminderung durch ASS. Diese ist noch zu quantifizieren. Außerdem wird zu untersuchen sein, ob ASS auch die Wirkung von AT₁-Blockern beeinflusst.

Granulozyten-stimulierender Faktor (G-CSF) bei der Behandlung der diabetischen Fuß-Infektion

Das diabetische Fuß-Syndrom ist schwer zu behandeln und erfordert langfristige intensive therapeutische Bemühungen. Neben einer guten Diabetes-Einstellung, örtlicher Druckentlastung und Ruhigstellung werden bei Infektionen Antibiotika eingesetzt. Die Autoren der u. g. Studie haben in einem Doppelblindversuch getestet, ob die zusätzliche Gabe von G-CSF die Heilung beschleunigt. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 7 Tagen täglich 5 µg/kg G-CSF (dies entspricht etwa einer Ampulle zu 300 µg). Gegenüber der Placebo-Behandlung führte die G-CSF-Gabe zu einer schnelleren Heilung, zu verkürztem Krankenhausaufenthalt, einer früher möglichen Absetzung des

Antibiotikums und zu einer verminder-ten Operationsnotwendigkeit. Damit ist die Wirksamkeit dieser Behandlung bei diabetischen Fußläsionen bewiesen.

An dem vorgestellten Beispiel muß die Frage aufgeworfen werden, ob „Wirksamkeiten“ unbedingt in therapeutische Empfehlungen umgesetzt werden sollten. Bezüglich der Therapie diabetischer Fußläsionen bestehen in Deutschland große Defizite. Es gibt nur wenige spezielle Fußambulanz, und bei vielen Ärzten reicht die Erfahrung zur Behandlung dieser speziellen Komplikation nicht aus. So wird von verschiedener Seite eine strukturelle Verbesserung der Diabetes-Therapie dringend ange-

mahnt. In dieser Situation erscheint es widersinnig, eine additive Therapie, die alleine Medikamentenkosten von ca. 2.500 DM/Fall verursacht, zu empfehlen, ohne an dem strukturellen Problem etwas zu ändern. Trotz der hohen Kosten ist der Grenznutzen dieser additiven Therapie nur gering. Mit sehr viel weniger Kosten läßt sich bei Optimierung der Standardtherapie eine deutliche Verbesserung der genannten Parameter erzielen.

Literatur

Gough A et al.: Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 350 (9081): 855–859 (1997)

Prof. Dr. med. J. Köbberling, Wuppertal

Abciximab und PTCA

Es wird über Erfahrungen an knapp 2.400 Patienten berichtet, die vor einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) standen und randomisiert in drei Gruppen eingeteilt wurden:

Gruppe I erhielt eine Ballonangioplastie mit Stent plus Placebo,

Gruppe II wie zuvor, jedoch mit Verum (Abciximab),

Gruppe III alleinig eine PTCA mit Abciximab.

Ergebnisse: deutlicher Nutzen für die Gabe von Abciximab. Es resultierte in der Gruppe II eine beachtenswerte Reduktion der Q- und non-Q-Infarkte, der Todesfälle und der erneuten dringenden Revaskularisation, wobei jedoch am Beispiel der Todesfälle die erwähnte Reduktion von 50% einer Senkung der Rate von 0,6 auf 0,3% entspricht.

In keiner der drei Gruppen trat eine intrakranielle Blutung auf; es zeigte sich jedoch eine Steigerung der nicht hämorrhagischen Hirninfarkte und der Transfusionsbedürftigkeit.

Die Autoren postulieren – hochgerechnet auf alle durchgeführten Koronarinterventionen – einen Nutzen sowohl in medizinischer (outcome) als auch in finanzieller Hinsicht (Kostensparnis durch verringerte Häufigkeit von Folgeeingriffen etc.).

Literatur

EPISTENT-Investigators (Topol EJ et al.): Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to access safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 352: 87–92 (1998)

Dr. med. T. Steinberg, Prof. Dr. med. H. Löllgen, Remscheid

FAZIT

Nach Einführung der PTCA hat die zusätzliche Verwendung intrakoronarer Stents die Erfolge deutlich verbessert. Eine weitere Entwicklung stellen nun die Glykoprotein-IIb/IIIa-Blocker dar. Die vorliegende Studie liefert überzeugende Argumente für einen Einsatz von Glykoprotein-Hemmern bei der Koronardilatation mit Stent-Implantation. Die Abnahme schwerwiegender Komplikationen ist auch für den interventionellen Bereich der Kardiologie so deutlich, daß diese Therapiekombination zukünftig Standard werden dürfte. Allerdings sind hiermit erhöhte Kosten verbunden. Da weitere kostengünstigere Glykoprotein-IIb/IIIa-Blocker auf den Markt kommen werden, wird sich dieses Problem möglicherweise entschärfen. Diese Therapie ist in Deutschland noch nicht durch Sonderentgelte gedeckt. Es ist damit zu rechnen, daß die Glykoprotein-Blocker auch zur zusätzlichen Therapie des Herzinfarktes eingesetzt werden.

Darf man Insulin durch die Kleidung spritzen?

Die Insulin-Therapie des Diabetes war einst so aufwendig und lästig, daß die Erfindung von Verzögerungsinsulinen vor allem deshalb als Fortschritt gefeiert wurde, weil sie erlaubte, die Zahl der Injektionen zu vermindern. Unsere heutigen Vorstellungen von einer intensivierten Insulin-Therapie mit täglich mehrmaliger Injektion, die die Lebensqualität möglichst wenig belastet, sind nur realisierbar, wenn die Applikation einfach, schnell und unauffällig möglich ist.

Wichtige Schritte dazu waren einerseits technische Entwicklungen wie die Einwegspritze, Einwegnadeln und vor allem die Pens. Andererseits hatten Diabetiker hilfreiche Erfahrungen gemacht, die zwar Hygienikern die Haare zu Berge stehen ließen, sich aber als praktikabel erwiesen.

Dazu gehörten der Mehrfachgebrauch von Einwegspritzen und -nadeln und vor allem die Injektion in die nicht desinfizierte Haut. Wer die Effizienz der üblichen Hautdesinfektion ohnehin anzweifelt, wundert sich nicht, daß es bei reinlichen Menschen mit guter Körperpflege praktisch keine infektiösen Lokalreaktionen gibt. Noch weitergehend ist die Injektion durch die Kleidung. Wesentliche Vorteile sind dabei, daß man zur Injektion eine Gesellschaft nicht mehr verlassen muß, um z.B. eine hygienisch zweifelhafte Toilette aufzusuchen, und die völlige Unauffälligkeit, wenn die Injektion beispielsweise durch die Hosentasche erfolgt.

Bei der Injektion durch sicherlich infektiöses Material und ohne Sicht schienen allerdings Zweifel an der Sicherheit ange-

bracht. Hier hat kürzlich eine Studie erfreuliche Ergebnisse erbracht.

Die Autoren folgern, daß die Insulininjektion durch Kleidung ebenso sicher und deutlich praktischer sei als die konventionelle Injektion, die eine Vorbereitung der Haut erfordert. Man möchte hinzufügen, aber nur, wenn Haut und Kleidung möglichst sauber, die Stoffe nicht zu dick sind, der Diabetiker gut geübt ist und seinen Stoffwechsel sorgfältig kontrolliert.

Literatur

Fleming DR et al.: The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care* 20: 244–247 (1997)

Prof. Dr. med. F. A. Gries, Düsseldorf

Acarbose zu Insulin?

In einer Langzeitstudie mit über 200 Typ I-Diabetikern, die mit einem HbA_{1c}-Wert von durchschnittlich 6,6% (obere Grenze der Norm 4,9%) unzureichend eingestellt waren, wurde Acarbose in einer Dosierung von 300 mg dreimal täglich gegeben. Dies führte zu einem um durchschnittlich 0,48% niedrigeren HbA_{1c}-Wert gegenüber Placebo. Dieser günstige Effekt war nicht durch Änderung der Insulin-Therapie zu erklären und war nicht mit einer höheren Rate an Hypoglykämien belastet. Allerdings führten die bekannten unerwünschten Wirkungen der Acarbose wie

Diarrhoe, Flatulenz u.a. bei 19% zum Therapieabbruch (Placebogruppe: 5% Therapieabbrüche).

Die Acarbose-Dosis war bemerkenswert hoch und dementsprechend die Nebenwirkungsquote fast doppelt so hoch wie unter Placebo. Die Studienergebnisse sind aber deshalb beachtenswert, weil eine klinisch relevante Senkung des HbA_{1c}-wertes erreicht wurde, ohne daß das Hypoglykämierisiko anstieg. Sicherlich müssen diese Studienergebnisse und ihre Randbedingungen durch weitere Studien abgesichert werden. Soll-

ten sich die günstigen Effekte bestätigen, ist der zusätzliche Einsatz von Acarbose bei insulinbehandelten, ausgewählten und hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen gut überwachten Typ I-Diabetikern in Zukunft eine interessante Therapieoption, die allerdings im Rahmen der bisher doch bescheidenen Therapieerfolge mit Acarbose betrachtet werden muß.

Literatur

Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF: Acarbose in the treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 20: 248–253 (1997)

Prof. Dr. med. F. A. Gries, Düsseldorf

Midodrin p. o. bei Blutdruckabfall während der Dialyse?

Blutdruckabfälle bei der Dialyse sind häufig und für den Patienten sehr unangenehm. Die Autoren untersuchten bei 13 Patienten mit intradialytischer Hypotension 10 Dialysebehandlungen ohne Therapie und weitere 10 unter Midodrin-Gabe (10 mg p. o., 30 min vor der

Dialyse). Definiert war eine intradialytische Hypotension als Absinken des Blutdrucks von mehr als 20 mmHg systolisch auf einen Wert unter 100 mmHg. Die Autoren konnten zeigen, daß der Blutdruck unter Midodrin bei weitem nicht so stark abfiel und daß die Dialy-

sen komplikationsärmer verliefen. Auch am Ende der Dialyse lagen die Blutdruckwerte höher. Das Vorgehen erscheint vielversprechend und ist nicht aufwendig.

Literatur

Cruz DN et al.: Midodrine is effective and safe therapy for intradialytic hypotension over 8 months of follow-up. *Clin Nephrol* 50: 101–107 (1998) HÖ

Empathie statt Homöopathie

Die Auseinandersetzung innerhalb der Ärzteschaft über Sinn und Unsinn sogenannter alternativer Heilmethoden ist – endlich! – durch das Grundsatzpapier der Arzneimittelkommission (1) und die diesbezüglichen Presseveranstaltungen der Bundesärztekammer (2) in Gang gekommen. Daß die Berufsverbände der homöopathischen bzw. anthroposophischen Medizin nun kräftig gegenhalten, verwundert nicht. Freilich, mit dem bizarren Vorwurf, ausgerechnet AkdÄ oder BÄK betrieben hier eine wesentlich die Pharmaindustrie unterstützende Politik, verlassen sie die Ebene einer sachlichen Auseinandersetzung.

Schon mehr muß man sich wundern, wenn ein Vertreter der Ärzteschaft diese längst fällige Diskussion für gänzlich „überflüssig“ hält und die Notwendigkeit der Homöopathie damit begründen will, daß die meisten Patienten nicht Pharmaka, sondern Empathie bräuchten.

Grotesk wird es, wenn einige Krankenkassenvertreter nun sich bemüßigt fühlen, in der Öffentlichkeit für die Homöopathie eine Lanze zu brechen. So konstatieren sie der Homöopathie eindrucksvolle Erfolge, insbesondere im Bereich der Kostenübernahme. Anscheinend wollen solche Kassen in diesem Zusammenhang auf wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise verzichten. Dies ist paradox, wenn man sich an die Position der Krankenkassen bei der Diskussion um die sog. umstrittenen Arzneimittel erinnert. Hier nämlich machen sie den Ärzten den Vorwurf, daß diese Arzneimittel verschreiben, denen eine wissenschaftlich reproduzierbare Wirksamkeit fehle. Entweder man fordert einen wissenschaftlich abgesicherten Nutzen einer medizinischen Behandlung, dann aber mit Konsequenz in allen therapeutischen Bereichen, oder man gibt sich in allen therapeutischen Bereichen mit Placeboeffekten zufriede-

den. Ansonsten verliert man seine Glaubwürdigkeit.

Wenn die Krankenkassen meinen, daß die Homöopathie insbesondere Erfolge bei psychosomatischen Erkrankungen vorweisen kann, dann muß ihnen entgegengehalten werden, daß man für die Behandlung der meisten psychosomatischen Störungen sicherlich keine Homöopathie, sondern eine intensive Zuwendungsmedizin braucht, die nicht bei den spirituellen Heilmethoden angesiedelt werden muß, sondern in den Bereich einer recht verstandenen „Schulmedizin“ gehört.

Nur hier beißt sich die Katze in den Schwanz. Zuwendungs- oder kommunikative Medizin wird nach dem gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) oder nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) nicht ausreichend honoriert. Es gibt genügend Beispiele dafür, daß Ärzte, die sich besonders viel Zeit für ihre Patienten nehmen, mit weniger Arzneimitteln auskommen. Kassenärztliche Vereinigung und Kassen sollten einmal darüber nachdenken, ob man in der allgemeinmedizinischen Praxis die „sprechende Medizin“ nicht dadurch fördern könnte, indem man denjenigen Ärzten, die zu Gunsten der „sprechenden Medizin“ mit weniger Pharmaka auskommen, einen Teil ihrer Einsparungen auf ihr Leistungshonorar anrechnet. Letztendlich würden die Krankenkassen bei der Erstattung von homöopathischen Leistungen im wesentlichen Gesprächsleistungen im Rahmen einer intensiven Zuwendungsmedizin honorieren.

Hier sollte gleiches Recht auch für die Schulmedizin gelten. In einer Studie, in der die Zuwendungsmedizin eines „Schulmediziners“ bei gleichem Zeitaufwand bei definierten Krankheitsbildern analysiert würde, ergäbe sich vermutlich kein höherer Behandlungser-

folg als bei homöopathisch behandelten Patienten. Vielleicht sollten die Krankenkassen für eine derartige Studie die entsprechenden Mittel einmal aufbringen. Sie müssen sich jedenfalls fragen lassen, warum sie in einer Zeit, in der die Gesellschaft nach Lösungswegen sucht, wie auch künftig die moderne Medizin allen Patienten solidarisch zur Verfügung gestellt werden kann, zweifelhafte therapeutische Verfahren finanzieren wollen.

Literatur

1. Haustein KO, Höffler D, Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie. Deutsches Ärzteblatt 95, 14: A-800 (3. 4. 1998)
2. Pressemitteilung der AkdÄ: Glaubensmedizin auf Krankenschein? vom 8. 4. 1998

Prof. Dr. med.

Bruno Müller-Oerlinghausen,

Dr. med. Karl-Heinz Munter,

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln

FAZIT

Wir brauchen keine Homöopathie oder andere esoterische Heilverfahren als Ersatz für die sprechende bzw. kommunikative Medizin. Dies kann hervorragend und auf dem wissenschaftlichen Stand des 20. Jahrhunderts von der Schulmedizin geleistet werden, wenn die entsprechenden Rahmenbedingungen für die praktizierende niedergelassene Ärzteschaft zur Verfügung stehen. Die allermeisten Patienten wollen von schulmedizinisch ausgebildeten Ärzten behandelt und betreut werden; aber diese sollen genügend Zeit für sie aufbringen können, auch und gerade für ihre chronischen Befindlichkeitsstörungen.

AkdÄ – Personalien

Beginnend mit dieser Ausgabe möchte Ihnen die Redaktion der AVP in loser

Folge Vorstand, Geschäftsführung und Mitglieder der Arzneimittelkommission

der deutschen Ärzteschaft vorstellen und persönlich näherbringen.

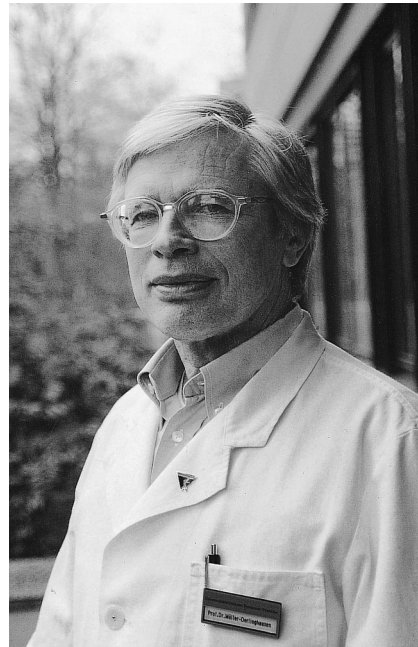
Professor Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen **Vorsitzender**

geb. 1936, Berlin, verheiratet, zwei Kinder

Leiter der Forschergruppe Klinische Psychopharmakologie an der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin; im Vorstand tätig seit 1982, AkdÄ-Vorstandsvorsitzender seit 1995.

1962 Staatsexamen; 1964 Beginn der Weiterbildung zum Arzt für Pharmakologie und Toxikologie sowie Klinische Pharmakologie in Göttingen; 1969 Habilitation mit einer Arbeit über den Einfluß des Diabetes auf den Arzneimittelstoffwechsel.

1969–71 als Experte für die Bundesregierung in Bangkok: Experimentelle



Arbeiten über die traditionelle chinesisch-indische Medizin. Seit 1971 an der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin,

Leitung einer speziellen Depressionsambulanz (Berliner Lithium Kata-mnese); 1975 o. Professur für Klinische Psychopharmakologie.

1984–87 Berater für das Projekt des Bundesarbeitsministers „Arzneimitteltransparenz und Beratung in der Region Dortmund“. 1985–95 Vorsitzender der Aufbereitungskommission B3 im seinerzeitigen Bundesgesundheitsamt.

Herausgeber der wissenschaftlichen Zeitschrift „Pharmacopsychiatry“.

Forschungsschwerpunkte: Serotonin und affektive Psychosen, psychobiologische Wirkungsmechanismen von Lithium, Suizidprävention, Langzeitverläufe affektiver Psychosen.

Sonstige Interessen: Musik/Tanz, Theologie, Spiritualität, Garten.

Professor Dr. med. Dietrich Höffler **Stellvertretender Vorsitzender**

geb. 1934, verheiratet, drei Kinder

Leiter der Medizinischen Klinik III (Schwerpunkt Nephrologie) des Klinikums Darmstadt seit 1973; Stellv. Vorsitzender der AkdÄ seit 1995. Vorsitzender des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“, Schriftleiter AVP.

1959 Staatsexamen. Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen, ab 1965 an der II. Medizinischen Universitätsklinik Berlin, dort Facharzt. Ab 1969 I. Medizinische Universitätskli-



nik Mainz, dort 1970 Habilitation mit dem Thema „Antibakterielle Therapie

bei Niereninsuffizienz“; 1972 Oberarzt, seit 1973 in Darmstadt.

Ca. 330 wissenschaftliche Veröffentlichungen auf den Gebieten Nephrologie, Bluthochdruck, Antibiotikatherapie, klinische Bakteriologie, Pharmakokinetik. Beiträge in verschiedenen Handbüchern, wie Wolf-Wehrauch, Internistische Therapie. Monographien: Antibakterielle Therapie nosokomialer Infektionen (5 Auflagen), das Sozialmedizinische Gutachten, Alpha₁-Rezeptorenblocker.

Sonstige Interessen: Geschichte, Reiten, Bergsteigen.

Unterschiedliche Helicobacter pylori-Eradikationsstrategien beim Ulcus duodeni – eine Kosten-Nutzen-Analyse

In der Behandlung des chronischen Helicobacter pylori(Hp)-positiven Ulcus duodeni-Leidens ist die Eradikationstherapie (Hp-Rx) heute Standard. Sie ist zu beurteilen nach den Kosten, den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und besonders der Eradikationsrate.

In einer im British Medical Journal publizierten Kosten-Nutzen-Analyse untersuchten die Autoren nach diesen Kriterien die bis 1995 publizierten, nichtrandomisierten Studien mit 4 verschiedenen 7-Tage-Regimen anhand von 2 Entscheidungsanalyse-Modellen, wobei nur die direkten Behandlungskosten in die Analyse eingingen:

In **Modell 2** wurde nach der evtl. notwendigen 2. Hp-Rx bei sonst gleichem Vorgehen nochmals ein UBT zur Überprüfung des Eradikationserfolges der 2. Therapie durchgeführt.

Ergebnis

Das günstigste Kosten-Nutzen-Verhältnis stellt OCM (Modell 1/Strategie 2) dar, obwohl es nicht die höchste Eradikationsrate aufweist. Zwar erreicht man mit der Strategie OCM + UBT + OCM eine Eradikationsrate von 97%, aber die Kosten pro Patient für die 6% zusätzlich eradizierten Patienten sind mehr als doppelt so hoch. Die Autoren raten daher von einer generellen Eradikationskontrolle mit einem Atemtest ab, da

deutlich über denen in Großbritannien, z.B. 29,20 £ für OCM (entsprechend ca. 90 DM) stehen ca. 280 DM hierzulande gegenüber. Dennoch sind die Schlußfolgerungen für den wirtschaftlichen Umgang übertragbar.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß dies nur für Patienten mit Ulcus duodeni (nicht Ulcus ventriculi!) ohne Blutungen gilt.

Literatur

Duggan AE, Tolley K, Hawkey CJ, Logan RF: Varying efficacy of Helicobacter pylori eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model. Brit Med J 316: 1648–1654 (1998)

*Prof. Dr. med. Jürgen Hotz
Dr. med. Ahmed Madisch
Klinik für Gastroenterologie
Allgemeines Krankenhaus Celle
Siemensplatz 4
29223 Celle*

Modell 1

Strategie	Eradikationsrate	Kosten in Englischen Pfund £
1. OAM	85%	20,20
2. OCM	91%	29,20
3. OAM + UBT + OCM	94%	55,38
4. OCM + UBT + OCM	97%	62,63

Modell 2

Strategie	Eradikationsrate	Kosten in Englischen Pfund £
1. OAM + UBT	85%	50,68
2. OCM + UBT	91%	60,37
3. OAM + UBT + OCM + UBT	94%	59,74
4. OCM + UBT + OCM + UBT	97%	65,80

In **Modell 1** wurden die Kosten für die Hp-Rx mit Omeprazol (O), Amoxicillin (A) und Metronidazol (M) mit Omeprazol, Clarithromycin (C) und Metronidazol verglichen, wenn entweder keine oder eine Kontrolle der Eradikation durch den C-13-Harnstoffatemtest (UBT) mit anschließender erneuter Hp-Rx mit dem gleichen Therapieschema erfolgte.

die Kosten für 91% der primär erfolgreich Eradizierten ohne Nutzen zu Buche stehen. Als Kompromiß schlagen sie vor, daß nur die Patienten getestet und ggf. nochmals therapiert werden sollten, die erneute Beschwerden aufweisen.

Die Kosten für die verschiedenen Eradikationsschemata liegen in Deutschland

FAZIT

Aufgrund der hier besprochenen Kosten-Nutzen-Analyse aus Großbritannien einschl. der Einschränkungen und Ergänzungen ergeben sich für unsere deutschen Verhältnisse folgende Empfehlungen:

1. Auswahl des Hp-Rx-Schemas nach dem Kriterium „höchste Eradikationsrate“.
2. UBT nur bei Patienten nach Blutung oder bei anhaltenden bzw. rezidivierenden Oberbauchbeschwerden.
3. Erneute Hp-Rx nach im UBT nachgewiesenen Versagen der ersten Hp-Rx.