

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, Krahlkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11/905 35 86, Telefax: 02 11/905 36 36
Druck: Meinke GmbH, Neuss

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 35,- (für Studenten/AiP: EUR 18,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2003



Editorial

Bevorstehende Änderungen des EU-Arzneimittelrechts: Nach wie vor vorteilhafter für die Industrie als für die Patienten	Seite 2
---	---------

Therapie aktuell

Sartane zur Therapie der isolierten systolischen Hypertonie (ISH) bei älteren Patienten?	Seite 2
Schmerztherapie bei Kindern	Seite 3
Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis?	Seite 5
Aktueller Stand der Therapie mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (ReoPro®, Aggrastat®, Integrilin®)	Seite 6
Peginterferon alfa-2a + Ribavirin bei Hepatitis C – ein Fortschritt, aber weiter eine therapeutische Herausforderung!	Seite 8
Homocystein-Reduktion durch Vitamine B ₆ , B ₁₂ und Folat und Restenoserate von Koronarsten – überraschende Resultate der FACIT-Studie	Seite 9

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Echinacea – ohne belegten Nutzen, aber nicht ohne Risiko	Seite 11
Pimecrolimus (Elidel® Creme): ein neuer Calcineurin-Inhibitor zur Behandlung der atopischen Dermatitis	Seite 11
Therapie der peripheren Facialisparese	Seite 12
Frovatriptan (Allegro®), das siebte Triptan	Seite 13

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Herzrhythmusstörungen durch Neuroleptika	Seite 14
Rofecoxib (Vioxx®) nie in Dosen höher als 25 mg/Tag!	Seite 14
Cholestatische Hepatitis mit akutem Nierenversagen nach intramuskulärer Verabreichung des Anabolikums Stanozolol	Seite 16
Linezolid kann hämatologische Nebenwirkungen verursachen	Seite 16
Hirnödem durch Imatinib	Seite 17
Akute Pankreatitis nach Einnahme von Valproinsäure	Seite 17
Geschmacksstörung und Mundbrennen bei Eprosartan (Teveten®)	Seite 18
Tetanie unter der Behandlung mit Lansoprazol	Seite 19

Zitate

Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert	Seite 19
Keine Verbesserung des Gedächtnisses durch Ginkgo bei Versuchspersonen ohne Demenz	Seite 19

Aus der Praxis – Für die Praxis

Acrylamid in Lebensmitteln	Seite 20
----------------------------	----------

... was uns sonst noch auffiel

Schleifendiuretika schädlich beim akuten Nierenversagen?	Seite 21
Noch einmal: Hormonersatztherapie ohne Nutzen, aber riskant bei bestehender KHK	Seite 21
Therapeutische Angiogenese: Ein neues Therapieprinzip für die Claudicatio intermittens?	Seite 22

In eigener Sache

Hans Friebel Ehrenmitglied der AkdÄ	Seite 23
Ernst-von-Bergmann-Plakette für Knut-Olaf Hausteil	Seite 24

Bevorstehende Änderungen des EU-Arzneimittelrechts: Nach wie vor vorteilhafter für die Industrie als für die Patienten

Seit längerer Zeit weist die AkdÄ zusammen mit anderen kritischen Stimmen immer wieder auf die Risiken für Ärzte und Patienten hin, die sich aus den geplanten Änderungen des europäischen Arzneimittelrechtes ergeben können. Erfreulicherweise hat dies zu einer schärferen Wahrnehmung der Situation im Europäischen Parlament und einer Fülle von Änderungsanträgen zum ursprünglichen Gesetzesentwurf der Europäischen Kommission geführt. Freilich sieht es nach den bisher vorliegenden neueren Entwürfen der entsprechenden Dokumente nicht so aus, als ob die Kommission gewillt sei, den Änderungswünschen der Parlamentarier

mehrheitlich zu entsprechen. Glücklicherweise haben die europäischen Gesundheitsminister über die Entwürfe noch nicht entschieden. Weitere Lesungen werden im Herbst dieses Jahres, möglicherweise auch im kommenden Jahr, noch stattfinden. Die AkdÄ hofft gemeinsam mit anderen pharmakritischen Institutionen und Arzneimittelinformationsblättern, dass schlussendlich diejenigen Parlamentarier sich durchsetzen werden, die eindeutig die Interessen der Patienten über diejenigen der pharmazeutischen Industrie stellen. Unsere Schwesterzeitschrift *La Revue Prescrire* schrieb in ihrer Ausgabe vom April 2003: „Gesundheitsexperten und Patienten in

der EU müssen sich gemeinsam verantwortlich fühlen und die Europäische Kommission daran erinnern, dass – auch wenn die wirtschaftliche Wettbewerbsfähigkeit unter Druck kommen sollte – Medikamente eben etwas anderes darstellen als eines von vielen anderen Verbraucherprodukten.“

(Weitere Informationen zu dieser Thematik findet der Leser auf der Website www.prescrire.org.)

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Vorsitzender der
Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Therapie aktuell

Sartane zur Therapie der isolierten systolischen Hypertonie (ISH) bei älteren Patienten?

Ergänzend zu den in der AVP 4/2002–1/2003 unter dem Titel „Sartane für alle Hypertoniker“ (S. 5–6) besprochenen Arbeiten erschien jetzt diese weitere Subgruppenanalyse zur LIFE-Studie. Allerdings war die Therapiezuordnung nicht nach der Patienteneigenschaft ISH stratifiziert, sodass die Ergebnisse im Gegensatz zu den Daten bei Diabetikern lediglich eine Überlegenheit von Losartan nahelegen („suggest“). Die Subgruppen-Ergebnisse der LIFE-Studie können jedoch auch so gelesen werden, dass Atenolol für LIFE-Patienten mit Diabetes und/oder mit ISH besonders ungünstig war.

Die Überlegenheit von Losartan im Vergleich zu Atenolol bei älteren Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im EKG kann mit der NNT (number needed to treat) ausgedrückt werden (siehe Tabelle). Als reziproker Wert der Differenz der Ereignisraten gibt

Kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt) pro 1.000 Patiententjahre in der LIFE-Studie einschließlich Subgruppen

	Alle	Diabetiker	ISH	Keine ISH
Patientenzahl der Gruppe	9.202	1.195	1.326	7.876
Losartan	23,8	39,2	25,1	23,6
Atenolol	27,9	53,6	35,4	26,7
Differenz	4,1; p = 0,02	14,4; p = 0,03	10,3; p = 0,02	3,1; n.s.
NNT über ein Jahr	244	69	97	323

sie hier unter anderem an, dass 97 der Patienten ein Jahr lang mit Losartan statt mit Atenolol behandelt werden mussten, um ein zusätzliches kardiovaskuläres Ereignis zu vermeiden. Dies gilt, wenn die Patienten vor Behandlungsbeginn zur Untergruppe mit ISH gehörten, das heißt einen systolischen Ausgangsblutdruck von 160 bis 200 mm Hg und

einen diastolischen unter 90 mm Hg aufwiesen. Gehörten sie zu der kompletären Gruppe mit diastolischen Werten von 90 mm Hg oder mehr, stieg die NNT auf 323, der geringe Vorteil von Losartan zu Atenolol war dann nicht mehr signifikant.

Literatur

1. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al.: Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. JAMA 2002; 288: 1491–1498.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Krankenhaus Reinkenheide
Medizinische Klinik II
Bremerhaven
manfred.anlauf@zkr.de*

FAZIT

Unsere Empfehlung in AVP 4/2002–1/2003 (S. 5–6), nach der vorzugsweise Diabetiker ein Sartan erhalten sollten, ist zu ergänzen um Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, die neben den Diabetikern vorzugsweise ein Sartan erhalten sollten, wenn sie die übrigen LIFE-Bedingungen (Alter 55–80, Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie im EKG) erfüllen. Möglicherweise ist bei diesen Untergruppen jedoch auch ein ACE-Hemmer oder ein Calciumantagonist

einem Betablocker als Basisantihypertensivum überlegen. Kombinationen von Betablockern mit ACE-Hemmern, Sartanen oder Calciumantagonisten wurden nicht systematisch geprüft. Noch einmal sei daran erinnert, dass die Therapie mit einer niedrigen Dosis Chlortalidon oder Hydrochlorothiazid nach den neuesten und ältesten Erkenntnissen preiswert und effektiv ist und gerade bei älteren Patienten stets als erster Schritt in Erwägung gezogen werden sollte.

Schmerztherapie bei Kindern

Das hippokratische Prinzip „Nil nocere suprema lex“ nimmt eine zentrale Rolle in unserem ärztlichen Tun ein und motiviert uns täglich, einen Schaden oder Schmerz von chirurgischen Patienten abzuwenden. Dennoch werden Kinder und Jugendliche auch heutzutage nach Operationen meist unzureichend mit Analgetika versorgt (1), obwohl standardisierte Konzepte zur Schmerzbehandlung vorliegen (2). Gründe dafür sind einerseits der Mangel an individuellen Kenntnissen, andererseits fehlt in vielen Kliniken ein institutionelles Konzept zur Schmerztherapie. Eine standardisierte Schmerzbehandlung muss aber ein integraler Bestandteil der chirurgischen Tätigkeit sein.

Analgesie-Konzept

Als Konzept einer chirurgischen Schmerztherapie bietet sich die nachfolgende Struktur an: Schmerzprävention, altersadaptierte Therapierichtlinien und Erfolgskontrolle zur Qualitätssicherung.

Bei der Schmerzprävention kann der Chirurg bereits präoperativ durch lokale Analgesie vor einer Blutentnahme die Angst der Kinder mindern (EMLA®-Creme; Wirkstoffe: Lidocain/Prilocain). Der intraoperative Einsatz von Lokalanästhetika ermöglicht eine effektive (früh-) postoperative Schmerzfremheit.

Bupivacain (z.B. Bucain®) stellt aktuell wegen seiner langen Wirkungsdauer das Mittel der Wahl dar. Für die kinderchirurgische Routine eignen sich einfache Wundinfiltration, periphere Nervenblockaden wie der Peniswurzelblock, der Ilioinguinalblock und der interkostale Katheter nach Thorakotomien. Dabei sind fachgerechte Injektionstechniken und Höchstdosen pro kg Körpergewicht (KG) zu beachten.

Die postoperative Analgesie sollte primär vom Operateur verantwortet werden. Er schätzt unmittelbar nach dem Eingriff die zu erwartenden Schmerzen ein und verordnet eine Basis-Analgesie (Tabelle 1). Im weiteren Verlauf muss nach Schmerzmessung eine additive Analgesie erfolgen (Tabelle 2). Schließlich können adjuvante Medikamente für Schmerzsituationen in spezifischen Operationsgebieten eingesetzt werden, beispielsweise bei Harnblaspasmen nach urogenitalen Eingriffen oder Koliken nach abdominalchirurgischen Eingriffen.

Die PCA (patient controlled analgesia) sollte Bestandteil eines solchen Konzepts ab dem Schulalter sein (3).

Schmerzmessung

Um die Effektivität einer solchen Therapie zu kontrollieren, kommt der

Schmerzmessung im Kindesalter eine besondere Rolle zu. Wegen der Altersunterschiede müssen dabei unterschiedliche Messinstrumente verwendet werden, die sowohl praktikabel, als auch testtheoretisch valide sind. Kinder bis zum dritten Lebensjahr teilt man üblicherweise in die präverbale Gruppe ein. Bei ihnen sollte die Schmerzintensität durch eine Fremdeinschätzung erfasst werden. Hierzu eignet sich besonders die KUSS-Skala (Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala) nach Büttner (4). Bei Kindern ab vier Jahren stehen mehrere eindimensionale Skalen der Selbsteinschätzung zur Verfügung. Die Smiley-Analog-Skala (SAS) erfasst im Gegensatz zu den numerischen Skalen nicht nur die reine Schmerzintensität des Kindes, sondern auch affektive Schmerzqualitäten wie Trauer und Angst.

Institutionelle Verantwortung

Ein langfristiger Erfolg der Schmerztherapie ist nur möglich, wenn ihre Qualität nicht durch die Initiative des Einzelnen entsteht, sondern das Konzept durch die gesamte Klinik getragen wird. Dies erfordert, dass die Schmerztherapie ein integraler Bestandteil der chirurgischen Routine ist, dass die Schmerzmessung regelmäßig im Pflegeprotokoll erfasst wird und dass die Klinikleitung alle Aktivitäten (Behandlungsrichtlinien, El-

tern-/Patienteninformationen, Fortbildungen, Studien etc.) verantwortet.

Literatur

1. Bremerich DH, Neidhart G, Roth B et al.: Postoperative Schmerztherapie im Kindesalter. Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in Deutschland. *Anästhesist* 2001; 50: 102–112.
2. Sittl R, Griesinger N, Koppert W et al.: Postoperative Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz* 2000; 14: 333–339.
3. Till H, Lochbuhler H, Lochbuhler H et al.: Patient controlled analgesia (PCA) in paediatric surgery: a prospective study

following laparoscopic and open appendectomy. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 29–32.

4. Büttner W. Die Erfassung des postoperativen Schmerzes beim Kleinkind. Arcis, München, 1998

PD Dr. med. H. Till
Prof. Dr. med. I. Joppich
Kinderchirurgische Klinik
der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital
holger.till@kk-i.med.uni-muenchen.de

FAZIT

Kinder und Jugendliche werden heutzutage nach chirurgischen Eingriffen immer noch unzureichend mit Analgetika versorgt. Um dieses Defizit zu verbessern, müssen individuelle Kenntnisse erweitert und standardisierte Konzepte in der jeweiligen Institution etabliert werden. Inhaltlich sollten diese auf den Säulen Schmerzprävention, multimodale postoperative Analgesie und altersadaptierte Schmerzmessung zur Erfolgskontrolle stehen.

Tabelle 1 Basis-Analgesie		
Postoperativ zu erwartende Schmerzen		
LEICHT	MITTELSTARK	STARK
Leistenhernie Retentio testis Phimose Nabelhernie ME-klein Verbandswechsel	Frakturen Laparoskopie Hauttransplantation ME-groß Hydrocephalus Hypospadie Nephrektomie Pyeloplastik	Frakturen Ureterreimplantation Laparotomie Thorakotomie Brustwandkorrektur Zwerchfelloperation
Anordnungen am OP-Tag und 1. postop. Tag		
Paracetamol Supp. oder Diclofenac Supp.	Paracetamol Supp. oder Diclofenac Supp. oder Metamizol Tr.	Nicht-Opioid-Analgetikum + PCA-Pumpe ev. Anästhesie-Konsil: z. B. PDA, Leitungsblock

Tabelle 2 Additive Analgesie		
Bedarfsmedikation je nach Schmerz-Score		
LEICHTESCHMERZEN	MITTELSTARKE SCHMERZEN	STARKE SCHMERZEN
KUSS / Smiley 4–5	KUSS / Smiley 6–7	KUSS / Smiley 8–10
Paracetamol Supp. initial 20–40 mg/kg KG dann 15 mg/kg KG alle 6 h Tageshöchstdosis 90 mg/kg KG Paracetamol p.o 10–15 mg/kg KG alle 4 h schnellerer Wirkungseintritt Diclofenac Supp. 1 mg/kg KG alle 8 h Tageshöchstdosis 3 mg/kg KG	Metamizol Tropfen oder i.v. als Kurzinfusion 10–15 mg/kg KG alle 4–6 h Säuglinge > 3 Mo.–1 Jahr dürfen Inj.-Lsg. nur i.m. erhalten Talvosilen® Supp. (= Paracetamol + Codein) Codein 0,5–1 mg/kg KG 1–5 Jahre: 250/5 mg alle 6–8 h 6–12 Jahre: 500/10 mg alle 6–8 h >12 Jahre: 1000/20 mg alle 6–8 h	Nicht-Opioid-Analgetikum + Dipidolor® (Piritramid) i.v. als Bolus oder als Kurzinfusion 0,05–0,1 mg/kg KG max. alle 4 h evtl. + Antiemetikum

Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika für die Praxis?

Teils mit, teils ohne tat- und finanzkräftige Unterstützung der Herstellerfirmen sind Psychopharmaka verschreibende Ärzte derzeit einer Flut wissenschaftlicher Publikationen und Empfehlungen ausgesetzt, die – unter Verweis auf ihre trotz signifikant höherer Kosten behauptete therapeutische Überlegenheit – den Einsatz neuentwickelter, so genannter „atypischer“ Neuroleptika zur ausschließlichen Erst- und möglichst auch Weiterbehandlung schizophrener Psychosen fordern. Dabei ist – trotz gebetsmühlenartig wiederholter Behauptungen – weder die therapeutische Überlegenheit, noch (mit Bezug auf die behauptete Reduktion des Rückfallrisikos und dadurch bedingter stationärer Behandlungskosten) die Kosteneffizienz der „atypischen“ Neuroleptika überzeugend belegt, wie nachfolgend dargestellt werden soll.

Was ist atypisch?

Als „atypisches“ Neuroleptikum wurde erstmals das in den sechziger Jahren entwickelte Clozapin bezeichnet, weil es in therapeutisch wirksamen Dosierungen keine extrapyramidalen Störungen (EPS) zeigte (1). Man war damals der Auffassung, dass „typisch“ antipsychotisch wirksame Substanzen unvermeidbar EPS auslösen würden. Seitdem ist die psychopharmakologische Forschung bemüht, mit Clozapin vergleichbare „atypische“ Neuroleptika zu entwickeln – wenn möglich ohne dessen Nachteile (wesentlich: Blutbildveränderungen mit dem Risiko einer Agranulozytose, Senkung der Krampfschwelle, Müdigkeit, übermäßiger Speichelfluss und Gewichtszunahme).

Gegenwärtig verfügbare „atypische“ Neuroleptika

Derzeit sind in Deutschland mit Amisulprid (Solian®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®), Risperidon (Risperdal®) und Ziprasidon (Zeldox®) fünf hinsichtlich chemischer Struktur und Rezeptorprofil unterschiedliche antipsychotisch wirksame Substanzen verfügbar. Diese Substanzen werden als „aty-

pisch“ angeboten, freilich ohne dass das Kriterium des Fehlens von EPS unter therapeutisch wirksamen Dosen einheitlich erfüllt wird. Ihr im Vergleich zu „typischen“ Neuroleptika günstigeres EPS-Profil wird zum Teil auf die Kombination des für alle antipsychotischen Substanzen nachweisbaren Dopamin-D₂-Rezeptorantagonismus mit einer Blockade der serotonergen Transmission begründet (z.B. Quetiapin, Risperidon). Tatsächlich übt Serotonin einen modulierend-hemmenden Effekt auf die Dopaminfreisetzung in relevanten Kerngebieten aus. Seine Blockade führt zu einer verstärkten Dopamin-Freisetzung, die der Blockade dieser Rezeptoren und somit der Entstehung von EPS „gegensteuern“ kann. Das funktioniert allerdings nur, solange nicht mehr als 80% der striatalen Dopaminrezeptoren blockiert sind. Wird diese kritische Grenze erreicht (was z.B. bei Risperidon-Dosierungen > 4 mg/Tag der Fall ist), so treten auch bei Substanzen mit kombiniertem Serotonin-Dopamin-Antagonismus EPS auf.

Für andere Substanzen lässt sich kein ihre „Atypizität“ konstituierendes, gemeinsames Rezeptor- oder Wirkungsprofil erkennen. Dem Clozapin am ähnlichsten ist das Rezeptorprofil von Olanzapin, das – unmittelbar gefolgt von dem „typischen“ Perazin – die niedrigste Inzidenz von EPS aufweist. Unter Praxisbedingungen erhobene Daten zeigen außerdem, dass die am Verbrauch von Anticholinergika gemessene Inzidenz von EPS keine qualitativ signifikanten, sondern nur graduelle Unterschiede zwischen „typischen“ und „atypischen“ Substanzen erkennen lässt (2).

Was belegen die vorliegenden Studien?

Um die Überlegenheit der neu entwickelten „atypischen“ Neuroleptika zu untermauern, werden klinische Studien vorgelegt, denen jedoch ein erheblicher methodischer Mangel gemeinsam ist: Es werden unverhältnismäßig hohe Dosierungen eines herkömmlichen Neuroleptikums (z.B. Haloperidol) mit niedrigen bis mittleren Dosierungen der jeweili-

gen „atypischen“ Prüfsubstanz verglichen. Dabei wird so getan, als orientiere man sich bei der Dosierung von Haloperidol an „üblichen Standards“. Mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es aber heute durchaus möglich, das Ausmaß der striatalen Dopamin-Rezeptorblockade unter definierten Dosen eines Neuroleptikums zu bestimmen und somit äquivalente Dosierungen unterschiedlicher Präparate herauszufinden. Danach wären 2,5 mg Haloperidol als Äquivalenzdosis zu 2,5 mg/Tag Risperidon und 10 mg/Tag Olanzapin anzusehen. Es verwundert nicht, dass bei der Anwendung von vier- bis fünffach höheren Dosierungen von Haloperidol „atypische“ Substanzen besser abschneiden. Diesen Effekt zeigt auch eine kritische Metaanalyse entsprechender klinischer Studien (3). Sie schließt Studien aus, die „atypische“ Neuroleptika mit unangemessen hohen Dosierungen von Haloperidol (> 10 mg/Tag) verglichen. Bei Anwendung annähernd vergleichbarer Dosierungen lassen sich weder für die Wirkung auf „Negativsymptome“ noch für EPS signifikante Unterschiede zwischen z. B. dem „atypischen“ Risperidon und einer herkömmlichen Substanz wie Flupentixol feststellen (4).

Nebenwirkungen „atypischer“ Neuroleptika

Durch eine optimierte Dosierung herkömmlicher Neuroleptika können EPS minimiert und durch die Gabe von Anticholinergika symptomatisch behandelt werden. Dennoch heben sich einige „atypische“ Neuroleptika bezüglich EPS von hochpotenten und -dosierten herkömmlichen Neuroleptika günstig ab. Diese können aber andere, Gesundheit und Lebensqualität ebenfalls erheblich beeinträchtigende Nebenwirkungen haben. Dazu zählen neben Sedierung insbesondere Blutbildveränderungen und Gewichtszunahme (Clozapin, Olanzapin), Störungen der Glukosetoleranz (5), (weltweit bereits 16 Todesfälle unter Olanzapin), sowie QT_c-Veränderungen, die im Falle von Sertindol (Serdolect®) bereits zum vorläufigen Ruhen der Zulassung geführt haben. Im Übrigen sind

die meisten der „atypischen“ Neuroleptika erst seit einer vergleichsweise kurzen Zeitspanne zugelassen, sodass sich eine abschließende Beurteilung und ein abschließender Vergleich mit den „typischen“ Substanzen verbieten. Bei Clozapin (1962 erste Zulassung in mehreren Ländern) vergingen 15 Jahre, bis durch die so genannte „finnische Epidemie“ 1977 das Agranulozytose-Risiko in voller Tragweite erkannt wurde. Dies führte bekanntlich zu der noch heute praktizierten „kontrollierten Anwendung“.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die günstigen Ergebnisse der gegenwärtig vorliegenden Studien beruhen im Wesentlichen auf nicht vergleichbaren Dosierungen neuer, „atypischer“ und herkömmlicher Neuroleptika. Sie berechtigen nicht, „atypische“ Neuroleptika uneingeschränkt als ausschließliche „Mittel der ersten Wahl“ zur Behandlung schizophrener Psychosen zu empfehlen. Die zum Teil zehnfach höheren Kosten „atypischer“ im Vergleich zu herkömmlichen Substanzen können nur beim Nachweis einer therapeutischen Überlegenheit verantwortet werden. Diese Überlegenheit ist aber derzeit nicht belegt.

Gegenwärtig ist es sinnvoll, herkömmliche Neuroleptika in angemessen optimierter (niedriger) Dosierung einzusetzen und auftretende extrapyramidale Störungen vorübergehend mit Anticholinergika zu behandeln. „Atypische“ Neuroleptika sind indiziert, wenn bei früheren Behandlungen beeinträchtigende EPS auftraten, die durch vorübergehenden Einsatz von Anticholinergika und Dosisanpassung nicht zu beeinflussen waren. Eine Ausnahme von dieser Regel und eine Indikation für eine initiale Behandlung mit „atypischen“ Substanzen ist bei Risikopatienten für das Auftreten von EPS (beginnende Parkinson-Erkrankung, geistige Behinderung u. a.) gegeben.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Psychosen, nichtpsy-

chotische Erregungszustände. Arzneiverordnungen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2003: 312–329.

2. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Koch H et al.: Mehr oder weniger typische Neuroleptika. Eine naturalistische Studie zu extrapyramidalen Nebenwirkungen. Ergebnisse der „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayern“ (AMÜP) *Nervenheilkunde* 2002; 21: 379–385.

3. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371–1376.

4. Philipp M, Lech OM, Walter H et al.: Wirksamkeit von Flupentixol vs. Risperidon auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2002; 9: 67–74.

5. Koller EA, Doraiswamy PM: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 841–852.

*Prof. Dr. med. M. Dose
Bezirkskrankenhaus Taufkirchen
m.dose@bkh-taufkirchen.de*

FAZIT

1. Die Empfehlung „atypischer“ Neuroleptika als ausschließliche „Mittel der ersten Wahl“ zur Behandlung schizophrener Psychosen ist nicht gerechtfertigt.
2. Eine hinsichtlich individueller Bedürfnisse des Patienten (Symptomatik, EPS-Risiko, Risiko anderer Nebenwirkungen) optimierte Therapie (niedrige Dosierung, intermittierende Gabe von Anticholinergika) mit herkömmlichen Neuroleptika ist einer Behandlung mit „atypischen“ Neuroleptika hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen vergleichbar. Sie verursacht unter Umständen nur ein Zehntel der Kosten einer Therapie mit „Atypika“.
3. „Atypische“ Neuroleptika sind zur Erst- beziehungsweise Weiterbehandlung indiziert, wenn bei früheren oder der aktuellen Behandlung beeinträchtigende, durch Dosisanpassung oder intermittierende Anticholinergika-Gabe nicht zu beeinflussende EPS aufgetreten sind oder eindeutige Risikofaktoren für EPS bestehen.

Aktueller Stand der Therapie mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (ReoPro[®], Aggrastat[®], Integrilin[®])

In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit (1) wird zum Einsatz der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in der interventionellen Kardiologie Stellung genommen. Diese Übersichtsarbeit basiert auf einer kaum noch überschaubaren Anzahl von Studien, Editorials und Meta-Analysen. Das Besondere dieser Arbeit ist, dass Leitlinien zur Therapie mit diesen Substanzen formuliert wurden, was angesichts der zwar hochwirksamen, aber auch kostspieligen Therapie notwendig war. GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten werden in der Regel ausschließlich in der interventionellen Kardiologie verordnet. Nachfolgend ein kurzgefasst-

ter, auch für Nicht-Kardiologen lesenswerter Überblick:

Wirkungsmechanismus

GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten hemmen die Fibrinogen-vermittelte Aggregation aktivierter Thrombozyten und wirken so effektiv der Thrombenentstehung entgegen. Das Besondere dieses Therapieprinzips ist, die Thrombozytenaggregation unabhängig vom zugrunde liegenden Aktivierungsmechanismus zu hemmen.

Zurzeit werden drei Substanzen eingesetzt, die sich hinsichtlich ihrer chemi-

schen, pharmakologischen und wahrscheinlich auch klinischen Eigenschaften unterscheiden. Abciximab (ReoPro®) ist ein großmolekularer monoklonaler Antikörper mit hoher Rezeptoraffinität, der zu einer irreversiblen Thrombozytenaggregationshemmung führt. Obwohl die Halbwertszeit kurz ist, hat er dennoch eine lange Wirkdauer (etwa zwölf Stunden). Tirofiban (Aggrastat®) ist ein nicht-peptidischer und Eptifibatid (Integrilin®) ein peptidischer, jeweils niedermolekularer Rezeptorantagonist mit niedriger Affinität zum Rezeptor. Beide GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten führen zu einer reversiblen Thrombozytenaggregationshemmung. Die Plasmahalbwertszeit beider Substanzen ist mit circa zwei Stunden größer als bei Abciximab, die Wirkdauer mit jedoch circa vier Stunden deutlich kürzer.

Trotz der Vielzahl der Studien ist häufig nicht klar, in welcher klinischen Situation und zu welchem Zeitpunkt ein GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist verabreicht werden soll.

Elektive Koronarintervention

Bei einer elektiven Koronarintervention sollen GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auch aufgrund der hohen Kosten nur in folgender Situation eingesetzt werden: Komplikationen während der Prozedur (ausgedehnte Dissektion, drohender Gefäßverschluss). Befürwortet wird der Einsatz ebenfalls bei Patienten mit Diabetes mellitus. Umstritten ist dagegen der Einsatz bei beziehungsweise vor PTCA / Stentimplantation komplexer Koronargefäßstenosen mit erhöhtem Risiko der genannten Komplikationen (so genannte Typ-II B- oder -C-Stenosen).

Akutes Koronarsyndrom ohne Koronarintervention

Diese Patienten zeigen insgesamt eine kurzfristige oder keine Verminderung der so genannten kardialen Ereignisse durch die Gabe von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Es profitieren lediglich Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Troponin, das heißt, dass für Patienten aus diesen Gruppen mit akutem Koronarsyndrom eine Indikation für die Gabe

von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten besteht (3). Allerdings muss man ein etwas erhöhtes Blutungsrisiko (von 1,4 auf 2,7%) in Kauf nehmen (4).

Akutes Koronarsyndrom mit Koronarintervention

Übereinstimmend zeigen praktisch alle Studien unter diesen Bedingungen eine signifikante Reduktion kardialer Ereignisse durch GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Für einen lang anhaltenden Effekt scheint die mindestens zwölfstündige Infusion im Anschluss an die Bolusgabe notwendig zu sein. Günstige Effekte wurden unter diesen Bedingungen für alle drei GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten nachgewiesen. Die Risikoreduktion für Tod und Myokardinfarkt ist bei Patienten mit positivem Troponin oder ST-Streckensenkungen im EKG besonders ausgeprägt.

Akuter Myokardinfarkt – ohne Koronarintervention – ohne Thrombolyse

Die Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Koronargefäße ist durch GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten weniger effektiv als durch Thrombolytika. Daher besteht derzeit keine Indikation für den alleinigen Einsatz dieser Substanzen beim akuten Myokardinfarkt.

Akuter Myokardinfarkt – ohne Koronarintervention – mit Thrombolysetherapie

Die Kombination mit einer normalen Thrombolyse führt zu hohen Offenheitsraten thrombotisch verschlossener Koronargefäße, allerdings verbunden mit einer deutlich höheren Häufigkeit von schweren Blutungskomplikationen, was keine Indikation zum Einsatz von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bedeutet.

Akuter Myokardinfarkt – Kombination von Thrombolyse und GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Die Kombination aus Thrombolyse (normalerweise in halbiertem Dosierung) und GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (normalerweise ebenfalls in halbiertem Dose-

rung) ist nicht effektiver als die alleinige Thrombolysetherapie. Sie ist daher dieser Therapie oder gar der Akut-PTCA nicht überlegen. Daher besteht derzeit keine Indikation zum Einsatz dieser Therapie unter klinischen Bedingungen.

Akuter Myokardinfarkt – mit Koronarintervention

Abciximab führt bei der Koronarintervention beim akuten Myokardinfarkt zu einer weiteren Verbesserung des klinischen Ergebnisses. Dies gilt sowohl für die Patienten, die nur dilatiert wurden, als auch für solche, die zusätzlich mit einem Stent versorgt wurden. Für Tirofiban und Eptifibatid liegen in dieser Situation keine ausreichenden Daten vor.

Blutungskomplikationen

Eine Meta-Analyse von sechs Studien, bei der Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, zeigt eine signifikante Zunahme schwerer Blutungen von 1,4 auf 2,4%, wobei zerebrale Blutungen nicht häufiger auftraten (4). Eine lebensbedrohliche Thrombozytopenie wurde bei 0,3 bis 1,0% der mit Abciximab behandelten Patienten beschrieben (2). Unter Tirofiban und Eptifibatid wurden signifikante Thrombozytopenien nicht vermehrt beobachtet.

Vergleich der Substanzen

Ein Vergleich der drei großen Studien CAPTURE (Abciximab), PURSUIT (Eptifibatid) und PRISM-PLUS (Tirofiban) bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung zeigte keinen Unterschied in der Effektivität der drei Substanzen (3). In einer Äquivalenzstudie zwischen Abciximab und Tirofiban bei elektiver Koronarintervention führte Abciximab im Vergleich zu Tirofiban nach 30 Tagen zu einer relativen Risikoreduktion von 21% (Tod oder Myokardinfarkt). Nach einem Jahr war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Behandlungsgruppen nachweisbar (6).

Nach der derzeitigen Studienlage können beim akuten Koronarsyndrom und

bei geplanter Intervention alle drei verfügbaren GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erfolgreich eingesetzt werden. Bei einem akuten Myokardinfarkt liegen derzeit ausschließlich für Abciximab ausreichende Daten vor. Daher sollte in dieser Situation auch nur diese Substanz angewandt werden.

Literatur

1. Scheller B, Hennen B, Bohm M et al.: Impact of GP IIB/IIIa antagonists in interventional cardiology. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 281–287.
2. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM et al.: Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. Circulation 1997; 95: 809–813.
3. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P et al.: Platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation

acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. Circulation 1999; 100: 2045–2048.

4. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al.: Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. Lancet 2002; 360: 342–343.
5. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW et al.: Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. Am J Cardiol 1996; 78: 1161–1163.
6. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al.: Comparison of two platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888–1894.

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
 Universitätskrankenhaus Eppendorf
 Abteilung für Kardiologie
 Hamburg
 meinertz@uke.uni-hamburg.de

FAZIT

Es handelt sich bei den GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (ReoPro®, Aggrastat® und Integrilin®) um hochwirksame, leider extrem teure Thrombozytenaggregationshemmer, die speziell in der Kardiologie und hier nur unter speziellen Gegebenheiten indiziert sind. Sie verbessern eindeutig die Therapie, belasten aber den Krankenhausetat erheblich.

Peginterferon alfa-2a + Ribavirin bei Hepatitis C – ein Fortschritt, aber weiter eine therapeutische Herausforderung!

Die Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon + Ribavirin kann aktuell als neuer Standard gelten. Zunächst wurde Peginterferon alfa-2b entwickelt und neu zugelassen. Aktuell wurde nun als ein weiteres pegyliertes Interferon Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) entwickelt, das seit Mitte letzten Jahres auch in Deutschland erhältlich ist. Es liegt eine Studie vor, die dieses neue Präparat mit der früheren Standardtherapie (nicht pegy-

liertes Interferon + Ribavirin) vergleicht.

In dieser Studie (1), die 1.121 Patienten mit chronischer replizierender Hepatitis C und mit erhöhten Transaminasen einschloss, wurden randomisiert drei Gruppen gebildet.

1. 1 x wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + 1.000 oder 1.200 mg Ribavirin täglich (n = 453)

2. Interferon alfa-2b, 3 Mio E, 3 x wöchentlich 1 Injektion + Ribavirin (1.000 oder 1.200 mg täglich) = Standardtherapie (n = 444)

3. 1 x wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Placebo (n = 224)

Die Anteile der Patienten mit schwer therapierbarem Genotyp 1, Zirrhose oder schwerer Fibrose waren über die Gruppen etwa gleich verteilt.

Tabelle 1: Ergebnisse

Gruppe	Therapie	Erfolg* alle Patienten	nur Patienten mit Genotyp 1	nur Patienten mit Genotyp 2 oder 3
1	PEG 2a + Ribavirin	56 %	46 %	76 %
2	Standard-Therapie	44 %	36 %	61 %
3	PEG 2a + Placebo	29 %	21 %	45 %

* definiert als Abwesenheit nachweisbarer Hepatitis-C-Virus-RNA 24 Wochen nach Therapiebeginn

Aus der Tabelle ergibt sich unter anderem die bekannte Tatsache, dass Patienten mit Genotyp 1 des Hepatitis-C-Virus auch weiterhin schwierig zu behandeln sind. Die guten Behandlungsergebnisse beim Vorliegen des HCV-Genotyp 2 oder 3 und Anwendung der Standardtherapie werden bestätigt.

Bezüglich des Sicherheitsprofils ergaben sich in den drei Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Immerhin waren Myalgie, Depression, Fieber und Rigor in den beiden Behandlungsgruppen signifikant seltener als in der Gruppe mit der Standardtherapie.

Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin ist nach dieser Studie der bisherigen antiviralen Kombinations-Standardtherapie gering überlegen. Zieht man eine andere Studie mit pegyliertem Interferon heran (2), sind die Ergebnisse allerdings in etwa gleich. Vor allem kann nach wie vor nur circa die Hälfte der Patienten vom Hepatitis-C-Virus dauerhaft befreit werden. Insbesondere Patienten mit hoher Viruslast und Genotyp 1 bleiben ein Problem.

Die Kosten der beiden bei uns erhältlichen pegylierten Interferone sind aufgrund unterschiedlicher Dosierungsschemata nur bedingt miteinander vergleichbar. Die Therapiekosten für vier Wochen betragen für die jeweilige empfohlene Dosis Pegasys® ca. 1.300 € und für Pegintron® ca. 1.400 €. Zusätzlich sind die Kosten für Ribavirin zu berücksichtigen.

Literatur

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al.: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.

*Prof. Dr. med. G. Gerken
Universitätsklinik Essen
Direktor Gastroenterologie, Hepatologie
g.gerken@uni-essen.de*

FAZIT

Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin ist ebenso wie Peginterferon alfa-2b (Pegintron®) + Ribavirin nach der vorliegenden auf einer großen Patientengut basierenden Studie der früheren Standardtherapie bei eher besserer Verträglichkeit gering überlegen. Zudem ist die einmalige Gabe von pegyliertem Interferon pro Woche ein für den Kranken nicht unwesentlicher Fortschritt gegenüber der drei Mal wöchentlichen Injektion bei der Standardtherapie. Auch könnte diese neue Therapie allein durch die höhere Ansprechrate auf lange Sicht eher kostengünstiger sein.

Homocystein-Reduktion durch Vitamine B₆, B₁₂ und Folat und Restenoserate von Koronarstents – überraschende Resultate der FACIT-Studie

Über 100 Fallkontroll- und prospektive Kohorten-Studien der letzten Jahre haben ergeben, dass bereits milde Erhöhungen des Plasma-Homocystein-spiegels im Plasma einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung und Progression der Atherosklerose darstellen (1). In der 2002 veröffentlichten Swiss Heart Studie (SHS) wurde prospektiv und doppelblind an 553 Patienten gezeigt, dass die orale Gabe der Vitamine B₆, B₁₂ und Folat die Restenoserate der Zielläsionen senken sowie einen kombinierten klinischen Endpunkt sechs und

zwölf Monate nach PTCA signifikant positiv beeinflussen konnte (2).

In der nun Ende März 2003 auf dem 52. Kongress des American College of Cardiology in Chicago vorgestellten FACIT-Studie (Folate After Coronary Intervention Trial) erhielten 636 Patienten (Deutschland und Niederlande) mit moderat erhöhten Homocystein-Blutwerten (Mittel: 12,2 µmol/l) entweder direkt nach Stentimplantation 1 mg Folat, 5 mg Vitamin B₆ sowie 1 mg Vitamin B₁₂ intravenös und danach für sechs Monate

täglich oral 1,2 mg Folat, 48 mg B₆ und 0,06 mg Vitamin B₁₂ oder jeweils Placebo. Zwar waren nach sechs Monaten die Homocysteinspiegel in der Verumgruppe auf 9,0 µmol/l abgefallen und in der Placebogruppe unverändert geblieben; die Restenoserate lag jedoch mit 35% höher als in der Placebogruppe (27%). Zudem war das minimale Stentlumen geringer als in der Placebogruppe. Schließlich war auch noch die Rate der major adverse cardiac events (MACE) in der Vitamin B-Gruppe mit 16% höher als in der Placebogruppe (11%).

Alle Unterschiede waren statistisch signifikant.

Prima vista sind diese Ergebnisse überraschend diskordant zur bisherigen Datenlage. Möglicherweise haben die „luxuriösen“ Folat- und Vitamin B₆-Spiegel einen zu starken Wachstumsreiz auf die die Neointima bildenden Endothel- und glatten Muskelzellen ausgeübt. Dies ist auch eine der Hypothesen, die Dr. Helmut Lange, Bremen, der die Ergebnisse in Chicago präsentierte, gegenwärtig favorisiert.

Abgesehen von Dosierungen der B-Vitamine ist der Hauptunterschied zwischen beiden Interventionsstudien der, dass in der FACIT-Studie ausschließlich Stents (nota bene unbeschichtete) platziert wurden, während dies in der SHS nur in etwa zur Hälfte der Fall war. Des Weiteren wurden die SHS-Daten multivariant analysiert und die Publikation erfolgte nach peer review in einem „high-impact journal“. Die FACIT-Daten wurden offensichtlich bisher nur in univariater Analyse als Tagungsbeitrag präsentiert.

Es bleiben viele offene Fragen: Wäre dieses Resultat auch bei Sirolimus-beschichteten Stents beobachtet worden? Kommt gar eine Therapie mit Methotrexat in der ersten Phase nach Stentinsertion in Betracht? Kann den Patienten vier bis sechs Monate nach Stentinsertion wieder eine Folat-enthaltende Vitamingabe verabreicht werden? Wie sollte

man sich bei Stentanlagen verhalten, falls die nun mit umso mehr Spannung erwarteten Ergebnisse großer Interventionsstudien, zum Beispiel NORVIT, WENBIT (Norwegen), VISP (USA), PACIFIC (Australien), SEARCH (Großbritannien) positiv für Homocystein-senkende Kombinationen mit B-Vitaminen in der Primär- und Sekundärprävention ausgehen?

Die hochinteressante Diskussion zwischen Ueland und Brattstrom unter dem Stichwort der so genannten „reversed-cause-Hypothese“ der Pathophysiologie der Hyperhomocysteinämie sei interessierten Lesern zur Lektüre empfohlen (3, 4).

Literatur

1. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
2. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al.: Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973–979.
3. Brattstrom L, Wilcken DE.: Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315–323.

FAZIT

Im Gegensatz zur bisherigen Datenlage ergab die vorliegende Studie zur Homocysteinsenkung durch Vitamine B₆, B₁₂ und Folat kein positives Resultat. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der publizierten SHS, könnte die Dosierung sowie die Art der Intervention (Stent vs. PTCA/Stent) eine Rolle spielen. Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen, die bereits laufen, müssen abgewartet werden.

4. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE: The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324–332.

*Dr. med. Markus Look, Bonn
drlook@drlook.de*

Tabelle 1: Vergleich Swiss-Heart- und FACIT-Studie

Parameter	SWISS HEART 2002 (JAMA)	FACIT 2003 (ACC-Abstract)
Teilnehmerzahl	553	636 (weniger Diabetiker)
Design	placebokontrolliert, doppelblind, randomisiert	placebokontrolliert, doppelblind, randomisiert
Dauer (Messpunkte)	6 Monate (+ Follow-up: 12 Monate)	6 Monate
Katheter-Intervention	Angioplastie (PTCA) 46,5% Unbeschichtete Stents 53,5%	Unbeschichtete Stents
Dosis Vitamin B ₁₂	0,4 mg	0,06 mg
Dosis Vitamin B ₆	10 mg	48 mg
Dosis Folat	1,0 mg	1,2 mg
Homocystein; vorher/nachher (prozentuale Änderung)	11,4 auf 7,5 µmol/l (– 34,2%)	12,2 auf 9,0 µmol/l (– 26,2%)
Overall-Outcome	Positiv	Negativ*

* Offensichtlich ergaben sich im FACIT geschlechtsspezifische Unterschiede, besseres Ansprechen von Frauen und auch von Diabetikern. Hier muss die finale Publikation abgewartet werden.

Echinacea – ohne belegten Nutzen, aber nicht ohne Risiko

In Deutschland ist eine große Anzahl von Echinacea-Präparaten im Handel. Echinacea-Extrakte sollen die Virus-Replikation hemmen, einen antiinflammatorischen Effekt haben, die Immunabwehr stimulieren und somit bei der Vorbeugung und Behandlung von Erkältungskrankheiten nützlich sein.

Klinische Studien

Zur Frage der Prävention von Infektionen der oberen Luftwege („Erkältung“) durch Echinacea-Zubereitungen liegen drei randomisierte Studien vor (1), die alle keine positiven Ergebnisse erbrachten. Zur Therapie mit Echinacea-haltigen Präparaten liegen sieben Studien vor. Alle diese Studien hatten zum Ergebnis, dass Echinacea effektiver war als Placebo. Experten melden dennoch große Zweifel an. Der eindeutige Geschmack von Echinacea-Extrakten erschwert eine Verblindung, und Teilnehmer, die auf diese Weise herausfanden, ob sie Echinacea oder Placebo bekommen hatten, wurden nicht ausgeschlossen. Einige der Studien hatten keine standardisierten Kriterien zur Aufnahme oder zur Dauer der Behandlung. Die Teilnehmer betrieben auch eine Selbstmedikation bei den ersten Symptomen einer Erkältung und beendeten diese, wenn sie sich besser fühlten. Bei einigen Studien wurde eine zusätzliche Medikation genommen. In einer Studie wurde die Dosis nicht standardisiert usw.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Bereits 1996 hatte die AkdÄ auf UAW durch Echinacea-haltige Präparate hingewiesen (Dt Ärztebl 93, Heft 42, A-2723, 18. Oktober 1996). Hier wurde auch über zwei Todesfälle berichtet, die mit diesen Präparaten in Zusammenhang gebracht wurden. Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) beziehen sich ca. 60% der Fallberichte zu Echinacea auf

„Haut- und Hautanhangsgebilde“ (Stand: April 2003). Bei Durchsicht der Einzelfälle sieht man, dass neben Exanthem auch Angioödem, epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom, Gesichtssödem und anaphylaktischer Schock gemeldet wurden.

In der zitierten Literatur (1) gibt es weiterhin eine Kasuistik über einen Patienten, der viermal hintereinander ein Erythema nodosum bekam. Interaktionen mit anderen Medikamenten wurden nicht beobachtet. Bei den Kindern von 206 Frauen, die während der Schwangerschaft Echinacea-haltige Präparate nahmen, fanden sich nicht mehr Missbildungen als in der Kontrollgruppe. Hier ist allerdings darauf hinzuweisen, dass aufgrund der vorliegenden Zahlen nur eine sehr starke Teratogenität ausgeschlossen werden kann.

Literatur

Wesentliche Teile dieser Übersicht wurden entnommen:

(1) The Medical Letter®, Echinacea for prevention and treatment of upper respiratory infections, 2002; 44: 29–30. Hier finden sich auch die Literaturangaben. The Medical Letter® erscheint im US-Bundesstaat New York und ist wie „Arzneiverordnung in der Praxis“ ein Blatt, das ohne kommerzielle Anzeigen erscheint. Hö

FAZIT

Es gibt keine überzeugenden Erkenntnisse darüber, dass Echinacea die Schwere einer Infektion der oberen Luftwege herabsetzt oder ihre Dauer verkürzt. Die Anwendung kann zu allergischen Reaktionen bis hin zu einer Anaphylaxie führen.

Pimecrolimus (Elidel® Creme): ein neuer Calcineurin-Inhibitor zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Elidel® Creme (Pimecrolimus) ist seit Oktober 2002 zugelassen zur topischen Therapie der leichten bis mittelschweren atopischen Dermatitis. Pimecrolimus gehört, wie das schon seit April 2002 in Deutschland zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Markt befindliche Makrolaktam-Immunsuppressivum Tacrolimus (Protopic® Salbe) zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren und entfaltet seine antiinflammatorische Wirkung über eine transkriptionelle Hemmung verschiedener Entzündungsmediatoren.

Tacrolimus wird schon seit längerem systemisch als Immunsuppressivum nach allogener Leber-, Nieren- und Knochenmarkstransplantation eingesetzt (Pro-

graf®). Die Anwendung der topischen Formulierung Protopic® hat sich in einer Vielzahl von Studien mit über 13.000 Probanden als hocheffizient und sicher für die Behandlung der atopischen Dermatitis erwiesen. Die bei systemischer Anwendung von Tacrolimus beobachteten Nebenwirkungen wie Photokarzinogenese, Hypertonus, Nephrotoxizität, Hyperlipidämie und Immunsuppression wurden bei topischer Anwendung nicht beobachtet. Häufigste Nebenwirkung ist ein Wärmegefühl und Brennen in der Haut, welches jedoch in der Regel im weiteren Therapieverlauf abnimmt (1).

Vergleichende Studien zwischen Elidel® und Protopic® und ihrer Wirksamkeit bei

der atopischen Dermatitis liegen derzeit noch nicht vor. In einer kürzlich veröffentlichten doppelblinden Studie (2) war jedoch die topische Anwendung von 1 % Pimecrolimus weniger effektiv als 0,1 % Betamethason-17-valerat (bisher Standard). Im Gegensatz dazu belegen zwei japanische Studien (3) eine gleiches beziehungsweise bessere Wirksamkeit von topischem 0,1 % Tacrolimus gegenüber 0,1 % Betamethason-17-valerat.

Ein überraschender Unterschied zwischen Tacrolimus und Pimecrolimus ist die deutlich geringere Rate von Hautbrennen bei der Anwendung von 1 % Pimecrolimus (1) (10,9 % vs. 58 % bei 0,1 % Tacrolimus). Bei Patienten, bei denen diese Nebenwirkung zum Therapieabbruch führt, stellt Pimecrolimus somit möglicherweise eine therapeutische Option dar.

Pimecrolimus besitzt wohl aufgrund seiner größeren Lipophilie eine größere Hautselektivität als Tacrolimus. Zwar liegen nach topischer Anwendung von Tacrolimus bei der Mehrzahl der erwachsenen wie auch der pädiatrischen Patienten (78 % bzw. 80 %) die Serumwerte unter der Nachweisgrenze. Bei großflächiger topischer Anwendung großer Mengen von Tacrolimus und stark geschädigter Hautbarriere kann es jedoch zu erhöhten Serumspiegeln bis in den therapeutischen immunsuppressiven Bereich kommen. Im Gegensatz dazu sind die Blutspiegel bei topischer Anwendung von Pimecrolimus durchweg niedrig und zeigen keinen Zusammenhang zur Größe der behandelten Körperoberfläche.

Im Gegensatz zur konventionellen Therapie mit topischen Steroiden führen Pimecrolimus und Tacrolimus nicht zu Hautatrophie, Bildung von Teleangiectasien oder Tachyphylaxie. Auch ein Rebound-Phänomen nach Absetzen ist nicht beschrieben. Ein besonderer Vorteil der Calcineurin-Inhibitoren gegenüber den atrophogenen Steroiden ist somit die größere Sicherheit in der Behandlung von Hautveränderungen im Gesichtsbereich und an den Augenlidern. In Regionen größerer Hautdicke, die weniger Neigung zur Atrophie zeigen, werden die preiswerteren Glukokortikosteroide auch aufgrund ihrer besseren Permeabilität wohl weiterhin Therapiestandard bleiben.

Zum Preis: Die topische Behandlung mit den neuen Calcineurin-Inhibitoren ist erheblich teurer als die konventionelle Therapie mit topischen Steroiden: Die Preise für 30 g Protopic® 0,1 % Salbe und Elidel® 1 % Creme liegen bei 53,93 € bzw. 49,32 €, während die gleiche Menge Betamethason-17-valerat (z. B. Betagalen® Creme) für etwa ein Zehntel des Preises erhältlich ist.

Literatur

1. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M et al.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495–504.
2. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M et al.: SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788–794.

3. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A et al.: Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S 17–27.

Weitere ausführliche Referenzen beim Verfasser

*Dr. med. F. B. Müller,
Prof. Dr. med. Th. Krieg
Medizin. Einrichtungen der Universität
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Köln
sekretariatProfKrieg@medizin.uni-koeln.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. E. Landes, Darmstadt, zu Dank verbunden.

FAZIT

Der Calcineurin-Inhibitor Pimecrolimus (Elidel® Creme) ist in seiner antiekzematischen Wirkung Tacrolimus (Protopic® Salbe) vergleichbar. Die größere Hautselektivität bringt in der topischen Anwendung keine wesentlichen Vorteile, obwohl bei Applikation großer Mengen des Präparats und bei stark geschädigter Hautbarriere das Risiko einer systemischen Absorption geringer als bei Tacrolimus einzuschätzen ist. Ein Vorteil von Pimecrolimus ist das offenbar geringere Hautbrennen nach Applikation. Einen weiteren kleinen Fortschritt stellt die veränderte Galenik von Elidel® Creme dar, da die meisten Patienten gerade im Gesichtsbereich Cremegrundlagen und Lotionen einer Salbengrundlage vorziehen.

Therapie der peripheren Facialisparesie

Die periphere Facialisparesie ist die häufigste Hirnnerven-Neuritis. Meist kommt es innerhalb von Stunden zu einer Lähmung der Gesichtsmuskulatur unter Einschluss der Stirnmuskulatur. Am ehesten handelt es sich um eine isolierte Hirnnerven-Neuritis. Bei 80 bis 90 % der Betroffenen ist spontan eine gute Rückbildung zu erwarten. In 3 %

der Fälle wird die periphere Facialisschädigung durch einen Zoster oticus mit Schmerzen im Gehörgang und Bläschenbildung mit einer deutlich schlechteren Prognose verursacht. Bei bilateralen oder seitenwechselnden Facialisparesen handelt es sich häufig um eine Neuroborreliose.

Bei der idiopathischen peripheren Facialisparesie können durch eine fünftägige Gabe von Prednisolon 1 mg/kg/Tag mit anschließendem Ausschleichen die Remission beschleunigt und die Häufigkeit bleibender neurologischer Ausfälle reduziert werden (1). Unwirksam sind die Gabe von Rheologika, die Gabe von B-Vitaminen und eine Reizstrombehand-

lung. Als unwirksam haben sich weiterhin in klinischen Studien die hyperbare Sauerstofftherapie und die Akupunktur erwiesen. Die früher häufig geübte Dekompression des Nervus facialis am proximalen Felsenbein wurde in der Zwischenzeit weitestgehend verlassen.

Nach klinischer Erfahrung, allerdings nicht ausreichend durch klinische Studien belegt, dürften folgende Maßnahmen wirksam sein:

- Uhrglasverband und Augensalbe insbesondere bei Nacht bei einem Lidschlussdefizit und künstliche Tränenflüssigkeit. Insbesondere bei schwerer peripherer Facialisparesie muss das Auge sorgfältig geschützt werden, um eine sekundäre Schädigung zu vermeiden.
- Wenn nach sechs Monaten noch eine Lidschlussstörung besteht, kann diese durch einen kosmetisch erfahrenen Ophthalmologen beseitigt werden.
- Wichtig sind die aktiven Bewegungsübungen mehrmals täglich für fünf bis

zehn Minuten vor dem Spiegel nach Anleitung durch eine Krankengymnastin/einen Krankengymnasten.

Bei einer Facialisparesie bedingt durch einen Herpes zoster erfolgt die Behandlung durch die intravenöse Gabe von Aciclovir oder Famciclovir in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (2). Ist die Facialisparesie im Rahmen einer Borreliose entstanden, erfolgt eine zweiwöchige intravenöse Therapie mit Ceftriaxon.

Einzelheiten können der Leitlinie „Periphere Facialisparesie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) unter www.dgn.org abgerufen werden.

Literatur

1. Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burges LP: Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2000; 110: 335–341.

2. Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 149–154.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener
Universitätsklinik für Neurologie
Essen
h.diener@uni-essen.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stürenberg, Bad Sülze, zu Dank verbunden.

FAZIT

Eine spezifische Therapie der peripheren Facialisparesie existiert nicht. Die Spontanheilungsquote ist hoch. Glukokortikoide haben eine begrenzte Wirksamkeit.

Frovatriptan (Allegro®), das siebte Triptan

Die Wirksamkeit dieser Substanz, berechnet als therapeutischer Gewinn, das heißt, Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen nach zwei Stunden abzüglich der Placeborate, beträgt für 2,5 mg Frovatriptan zwischen 15 und 26 % verglichen mit 33 % für 100 mg Sumatriptan, 22 % für 2,5 mg Naratriptan, 29 % für 2,5 mg Zolmitriptan, 36 % für 10 mg Rizatriptan und 42 % für 40 mg Eletriptan (1). Damit ist die Wirksamkeit also eindeutig geringer als bei den meisten anderen Triptanen. Der einzige Vorteil der Substanz ist die relativ niedrige Wiederauftretensrate nach initialer Wirksamkeit (2). Da Frovatriptan wie alle Triptane vasokonstriktiv wirksam ist, gelten dieselben Kontraindikationen wie für die anderen Triptane, nämlich alle arteriellen vaskulären Erkrankungen wie KHK, Myokardinfarkt, TIA, Schlaganfall, unbehandelte Hyper-

tonie, aber auch Schwangerschaft und Stillzeit.

Literatur

1. Goldstein J, Keywood C, and the 251/96/14 Study Group: Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache* 2002; 42: 41–48.
2. Ryan R, Geraud G, Goldstein J et al.: Dose range-finding studies with frova-

triptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2002; 42: 89–92.

Anmerkung der Redaktion: Vgl. auch AVP 4/2002–1/2003, S. 9–10.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener
Universitätsklinik für Neurologie
Essen
h.diener@uni-essen.de*

FAZIT

Frovatriptan, nach den vorliegenden Studien eher schwächer wirksam als die bisherigen Triptane, zeichnet sich durch eine relativ niedrige Wiederauftretensrate aus. Es eignet sich also für Patienten, die gut auf Triptane ansprechen, bei

denen die wiederkehrenden Kopfschmerzen aber bereits nach vier bis acht Stunden wieder erscheinen. Der Preis ist etwas geringer als für andere Triptane.

Herzrhythmusstörungen durch Neuroleptika

Bei vielen schizophrenen Patienten ist eine langzeitige Behandlung mit Neuroleptika indiziert. Etwa die Hälfte der Verordnungen erfolgt jedoch außerhalb der eigentlichen Indikationsgebiete. So werden niedrig potente Substanzen zum Beispiel zur „Ruhigstellung“ älterer Patienten eingesetzt. Die erwünschte antipsychotische Wirkung wird vorwiegend durch die Blockade von Dopamin- und Serotoninrezeptoren erreicht. Darüber hinaus blockieren einige, aber nicht alle Substanzen kardiale Kaliumkanäle. Eine Kaliumkanal-Blockade verlängert die kardiale Repolarisation. Im EKG nimmt die adjustierte QT-Zeit (QT_c) zu. Eine QT_c -Verlängerung erhöht das Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

In einer retrospektiven amerikanischen Kohortenstudie (1) wurde die Hypothese untersucht, dass mit Neuroleptika behandelte schizophrene Patienten häufiger einen Herzstillstand oder ventrikuläre Arrhythmien erleiden oder versterben als Kontrollpersonen. Die Patienten erhielten eine Monotherapie mit Clozapin (Leponex®, Generika), Haloperidol (Hal-

dol®, Generika), Risperidon (Risperdal®) oder Thioridazin (Melleril®, Generika). Als Kontrollgruppen dienten Patienten mit Glaukom beziehungsweise Psoriasis. Auch nach Adjustierung für verschiedene kardiale Risikofaktoren war das Risiko für einen Herzstillstand oder ventrikuläre Arrhythmien je nach Substanz um den Faktor 1,7–3,2 erhöht. Die Gesamtmortalität lag um den Faktor 2,6–5,8 höher. Im Vergleich mit Haloperidol war das Risiko für die genannten Endpunkte bei Risperidon erhöht. Die Autoren vermuteten ein erhöhtes Risiko bei Gabe von Thioridazin in höheren Dosierungen. Eine eindeutige ursächliche Verknüpfung zwischen Einnahme der Substanzen und dem Auftreten der Endpunkte ist aufgrund des Studiendesigns nicht möglich.

Literatur

1. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al.: Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070.

*Dr. med. Alexander Bratslavsky,
PD Dr. med. Jens Jordan
Klinisches Forschungszentrum
Franz Volhard Klinik, Medizinische
Fakultät der Charité, Campus Buch
Humboldt Universität
Berlin
jordan@fvk-berlin.de*

FAZIT

Einige Neuroleptika verursachen eine QT-Verlängerung und erhöhen das Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien. Besteht keine eindeutige Indikation, so ist dieses Risiko nicht akzeptabel. Patienten mit bestehender QT-Verlängerung sollten nicht mit diesen Substanzen behandelt werden. Bei zwingender Behandlungsindikation sollten Substanzen mit geringerer Wirksamkeit auf die QT-Zeit wie zum Beispiel Olanzapin oder Haloperidol (oral) verordnet werden. Die QT-Zeit muss vor allem bei Risikopatienten nach Therapiebeginn engmaschig kontrolliert werden.

Rofecoxib (Vioxx®) nie in Dosen höher als 25 mg/Tag!

Nach den ersten Beobachtungen einer erhöhten Infarktinzidenz bei COX-2-Inhibitoren (2–5), über die bereits in AVP berichtet wurde (6), liegen nun die Ergebnisse einer großen retrospektiven Studie vor, die diese Beobachtungen präzisieren (1). Den Autoren stand die Datenbank „Tennessee Medicaid programme“ (TennCare) zur Verfügung, die alle Befunde und Verordnungen der dort versicherten Bürger enthält und aus der sie Patienten nach folgenden Kriterien herausuchten: Am Stichtag 01.01.1999 zwischen 50 und 85 Jahre alt, seit mindestens einem Jahr versichert, orts-

ansässig, nicht pflegebedürftig und frei von ernstesten nichtkardialen Krankheiten. Von den so gefundenen 378.776 Patienten wurde für jeden Tag bis zum 30.06.2001 unter anderem notiert, ob und welches nichtsteroidale Antirheumatikum in welcher Dosis eingenommen wurde, ob ein kardiales Ereignis auftrat (Klinikeinweisung wegen Myokardinfarkt oder letales kardiovaskuläres Ereignis) und ob die genannten Auswahlkriterien noch erfüllt waren.

Es gab 202.916 Nichtanwender („non-users“), denen mindestens ein Jahr lang

keine NSAR verordnet worden waren und die deshalb als Kontrollgruppe fungieren konnten. Von den 175.860 Anwendern („users“) entfielen auf die einzelnen NSAR:

Ibuprofen	59.007
Naproxen	70.384
Celecoxib	22.337
Rofecoxib < 25 mg	20.245
Rofecoxib > 25 mg	3.887

Bei der weiteren Analyse der Daten berücksichtigten die Autoren den Be-

ginn und die Dauer der Medikamenteneinnahme. Lag der Beginn nach dem Stichtag („new user“), so konnte die gesamte Zeitdauer beurteilt werden, während bei den „current users“ (Beginn vor dem Stichtag) oder den „former users“ (Beginn und Ende im Jahr vor dem Stichtag) die Frühreaktionen nicht dokumentiert waren, was zu einer Unterschätzung des Risikos führen kann.

Die Dauer wird üblicherweise dadurch berücksichtigt, dass als Bezugsgröße das Produkt aus Anzahl der Patienten multipliziert mit der Anzahl der Tage der Tabletteneinnahme definiert wird, was der Gesamtexposition entspricht oder anschaulich, bei einer Tablette pro Tag, der Anzahl insgesamt eingenommener Tabletten. Ein Patientenjahr bedeutet 365 eingenommene Tabletten, gleich ob ein Patient für ein Jahr 365 Tabletten (1 Tablette/Tag) erhielt oder fünf Patienten jeweils mit 73 Tabletten oder 52 Patienten mit je einer Tablette täglich über eine Woche behandelt wurden.

Bei der Kontrollgruppe ist die Bezugsgröße entsprechend das Produkt aus Anzahl der Patienten multipliziert mit der Dauer der Beobachtung.

gilt auch für Rofecoxib in niedriger Dosierung (höchstens 25 mg/Tag).

2. Wie die Autoren betonen, fanden sie auch bei hohen Dosen von Ibuprofen, Naproxen oder Celecoxib kein erhöhtes kardiales Risiko; dieses zeigte sich nur bei Rofecoxib in Dosen von mehr als 25 mg/Tag.

3. Das gefundene Risiko von 24 koronaren Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre bedeutet, umgerechnet in NNH, dass 91 Patientenjahre einen zusätzlichen Myokardinfarkt verursachen, indem man also entweder 91 Patienten ein Jahr lang mit Rofecoxib > 25 mg/Tag behandelt oder $91 \times 12 = 1.092$ Patienten einen Monat lang oder $91 \times 52 = 4.732$ Patienten eine Woche lang.

4. Die Ergebnisse sind nicht so stringent wie die Ergebnisse einer randomisierten prospektiven Studie. Wichtige Nachteile dieser Retrospektivstudie sind inhomogene Gruppen, nicht dokumentierte Risikofaktoren und sehr verschiedene, zum Teil kleine Fallzahlen. Da eine prospektive Studie mit hoch dosiertem Rofecoxib ethisch nicht vertretbar ist, eine Fallkontrollstudie zu aufwändig er-

Literatur

1. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al.: COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–1073.

2. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.

3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.

4. Ray WA, Stein CM, Hall K et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–123.

5. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R: Non-steroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.

6. Repges R: Selektive COX-2-Hemmer – Nichtsteroidale Antirheumatika ohne Nebenwirkungen? *AVP* 2001; 3: 17.

*Prof. Dr. med. R. Repges
Universitätsklinikum Aachen
Institut für Medizinische Informatik
und Biometrie
rudolf.repges@planet.nl*

Die wichtigsten Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt

	I	II	III	IV
Patientengruppe	Patientenjahre (Exposition)	Anzahl schwerw. kardialer Ereignisse	Anzahl pro 1000 Patientenjahre = (II/I) x 1000	NNH als Anzahl von Patientenjahren needed to harm = $1000 / (III-13,0)$
„non-users“	237.975	3.085	13,0	Referenz
Ibuprofen	20.649	242	11,7	–
Rofecoxib < 25 mg	7.467	102	13,7	–
Rofecoxib > 25 mg, „current users“	618	13	21,0	125
Rofecoxib > 25 mg, „new users“	500	12	24,0	91

und lassen sich etwa wie folgt zusammenfassen:

1. Die Risiken in den NSAR-Gruppen außer der hochdosierten Rofecoxib-Gruppe unterscheiden sich nur unwesentlich von der Referenzgruppe. Dies

scheint und da das Ergebnis, praktisch eine Verdoppelung der Anzahl von Myokardinfarkten, so eindeutig ist, kommt dieser Studie dennoch eine hohe Aussagekraft zu.

FAZIT

Die vorliegende Studie bestätigt, dass Rofecoxib nur in niedriger Dosierung (höchstens 25 mg/Tag) verordnet werden sollte. Notfalls können 25 mg für maximal eine Woche gegeben werden (Empfehlung der FDA). Bei Dosen ab 25 mg/Tag muss mit einer Verdoppelung des Infarktrisikos gerechnet werden. Allerdings können andere schwere UAW auch schon bei Dosen von 12,5 mg auftreten.

Cholestatische Hepatitis mit akutem Nierenversagen nach intramuskulärer Verabreichung des Anabolikums Stanozolol

Ein 52-jähriger Patient, bislang gesund und leistungsfähig, sucht wegen eines schmerzlosen Ikterus seinen Hausarzt auf. Die körperliche Untersuchung ist bis auf einen ausgeprägten Haut- und Sklerenikterus und einen Juckreiz unauffällig. Laborwerte: Bilirubin 21 mg/dl, AP 640 U/l, Hepatitisserologie und hepatotrope Virustiter ohne wegweisenden Befund. Eine Sonographie weist keine Auffälligkeiten im Bereich der Leber, der intra- und posthepatischen Gallenwege sowie der Gallenblase auf.

Bekannt ist ein mäßiger Alkoholkonsum. Auf die Frage nach der Einnahme von Medikamenten berichtet der Patient, sich seit drei Monaten „lediglich ein Muskelaufbaupräparat“ zu injizieren, welches er über einen ihm selbst Unbekannten aus dem Umkreis eines Fitness-

Studios bezogen habe. Es handelt sich um das Präparat Winstrol® mit dem Wirkstoff Stanozolol. Stanozolol (Winstrol®, Stromba®) ist in Deutschland nicht im Handel.

In der Lebersprechstunde einer Universitätsklinik wird die Diagnose einer ausgeprägten cholestatischen Hepatitis nach Verabreichung anaboler Hormone gestellt. Im weiteren Verlauf steigen das Bilirubin auf 62 mg/dl sowie das Serumkreatinin auf 6,2 mg/dl. Die AZ-Verschlechterung nimmt klinisch zu mit den Symptomen eines hepatorenen Syndroms. Es folgt eine mehrwöchige intensivmedizinische Behandlung mit Hämodialyse und MARS (Leberersatzverfahren: Molecular Adsorbent Recirculating System). Derzeit sind die Cholestasewerte noch massiv erhöht, wobei

sich der Allgemeinzustand des Patienten langsam bessert.

*Dr. med. Wilhelm Niebling
Titisee-Neustadt
wniebling@t-online.de*

FAZIT

Der Einsatz von Vitaminen, Nahrungszusätzen, Muskelaufbaupräparaten usw. in der Bodybuildingszene geht bis zur unkritischen Selbstinjektion von anabolen Hormonen, die über das Internet und organisierte Vertriebswege bezogen werden können. Bei Auftreten hepatotoxischer Symptome sollte gezielt nach der Anwendung derartiger Präparate gefragt werden.

Linezolid kann hämatologische Nebenwirkungen verursachen

Linezolid (Zyvoxid®), ein Antibiotikum aus der Oxazolidinongruppe, das erste in der Humanmedizin verwendete Oxazolidinon (seit 10/2001 in Deutschland eingeführt), dessen besonderes antimikrobielles Wirkspektrum im Bereich (multi-resistenter) grampositiver Mikroorganismen liegt, zeigte in den klinischen Prüfungen als Nebenwirkung eine reversible, das heißt eine zeit- und dosisabhängige Myelosuppression nach Gabe von Dosen bis 1.000 mg.

In einer von Gerson et al. veröffentlichten Arbeit (1) wurden die kontrollierten klinischen Studien mit Linezolid zum Auftreten einer Anämie, einer Thrombozytopenie und einer Neutropenie zusammenfassend dargestellt. Insgesamt wurde in sieben Studien die Inzidenz einer Myelosuppression bei 2.046 erwachsenen Patienten untersucht, die mit Linezolid und bei 2.001 Patienten, die mit anderen Antibiotika (Vancomycin, Ceftriaxon, Cefpodoxim, Clarithromycin oder Oxacillin-Dicloxacillin) behandelt wurden. In fünf

der Studien erhielten die Patienten 2 x täglich 600 mg und in zwei Studien 2 x täglich 400 mg Linezolid.

Die erhobenen Befunde unterstützen präklinische Beobachtungen dahingehend, dass Linezolid eine milde, reversible, zeitabhängige Myelosuppression hervorrufen kann. Der Mechanismus ist bislang unbekannt. Antithrombozyten-Antikörper, Antilinezolid-Antikörper sowie eine Interferenz mit der Thrombozytenfunktion wurden nicht beobachtet. Eine mäßige Anämie und Thrombozytopenie (< 75 % des Normwertes) traten regelmäßig bei solchen Patienten auf, die für mehr als zwei Wochen behandelt wurden, wobei ein Risiko für eine Neutropenie nicht beobachtet wurde. Patienten mit einer vorbestehenden hämatologischen Abnormalität oder solche mit niedrigen hämatologischen Basiswerten entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit die oben genannte Symptomatik.

Literatur

1. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB et al.: Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723–2726.

*Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. D. Adam
Kinderklinik der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital
d.adam@kk-i.med.uni-muenchen.de*

FAZIT

Unter Linezolid (Zyvoxid®) kann es zu einer reversiblen, zeit- und dosisabhängigen Myelosuppression kommen. Es empfiehlt sich daher vor allem bei solchen Patienten, die eine Prädisposition für hämatologische Abnormalitäten haben, während der Behandlung sowohl das große als auch das kleine Blutbild sorgfältig zu kontrollieren. Diese Kontrolle empfiehlt sich auch immer dann, wenn länger als zwei Wochen mit Linezolid behandelt werden muss.

Hirnödem durch Imatinib

Imatinib (Glivec®) ist ein neues potentes Medikament zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Es wirkt als Hemmer der CML-spezifischen p210 Bcr-Abl-Tyrosinkinase. Typische Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Myelosuppression und in der Regel leichte periorbitale Ödeme oder Ödeme im Bereich der Beine.

Autoren aus der Schweiz und Dänemark berichten über zwei Patienten, bei denen es beim Einsatz von Imatinib zu einem Hirnödem kam. Es handelte sich einmal um eine 61-jährige Frau, bei der 1999 die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie gestellt wurde. Sie wurde zunächst mit Hydroxycarbamid behandelt. Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde die Patientin dann im Jahr 2000 mit 600 mg Imatinib täglich therapiert. Nach drei Monaten kam es zu einer vollständigen Antwort der CML auf die Behandlung. Sechs Monate später entwickelte die Patientin progrediente Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen. Das initiale Kernspintomogramm war normal. Bei der Kontrolle sechs Wochen später zeigte sich ein massives diffuses Hirnödem ohne Hinweise auf eine zerebrale Manifestation der Grunderkrankung. Imatinib wurde abgesetzt und die Patientin mit Dexamethason behandelt. Darunter verschwanden die Symptome des Hirndrucks. Sechs Wochen später entwickelte die Patientin eine Pa-

raplegie. Es wurde eine Meningiosis lymphomatosa diagnostiziert und mit intrathekaler Chemotherapie und Bestrahlung behandelt. Erneut begann eine Behandlung mit Imatinib, die ohne, dass es zu einem Hirnödem kam, fortgesetzt werden konnte.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 68-jährigen Mann, bei dem 1997 eine CML diagnostiziert wurde und der im November 2000 im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 600 mg Imatinib behandelt wurde. Der Patient entwickelte eine partielle Remission. Vier Wochen nach Behandlungsbeginn klagte er über Übelkeit, Erbrechen und abdominale Schmerzen, die abklungen, nachdem Imatinib abgesetzt wurde. Vier Wochen später wurde die Behandlung mit einer Dosis von 400 mg Imatinib täglich erneut aufgenommen und die Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen traten erneut auf. Imatinib wurde daraufhin wieder abgesetzt. Sechs Tage später verlor der Patient das Bewusstsein und verstarb nach zwei Tagen. Die neuropathologische Untersuchung zeigte ein diffuses zerebrales Ödem mit Einklemmungszeichen. Es fand sich keine zentrale Manifestation der Grunderkrankung.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass möglicherweise das Hirnödem bei beiden Patienten durch Imatinib verursacht wurde. Die Berichte müssen in Re-

lation gesetzt werden zu den mehr als 14.000 Patienten, die bisher mit der Substanz behandelt wurden. Der mögliche Mechanismus der Entwicklung des Hirnödem liegt in einer Hemmung des Rezeptors für den plättchenabhängigen Wachstumsfaktor (PDGF), der zu Ödemen führen kann.

Literatur

Ebnoether M, Stentoft J, Ford J et al.: Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet* 2002; 359: 1751–1752.

*Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Universitätsklinik für Neurologie
Essen
h.diener@uni-essen.de*

FAZIT

In seltenen Fällen kann es bei der Behandlung einer chronischen myeloischen Leukämie mit Imatinib zu einem Hirnödem kommen.

Akute Pankreatitis nach Einnahme von Valproinsäure

Eine akute Hepatitis ist eine gefürchtete Komplikation bei der Einnahme von Valproinsäure, insbesondere bei Kindern mit Mehrfachbehinderung und Vorerkrankungen im Bereich der Leber. In sehr seltenen Fällen kann es auch zu

einer akuten Pankreatitis kommen. Nebenwirkungsmeldungen bei klinischen Studien der Firma Abbott zum Einsatz von Valproinsäure bei der Epilepsie und bei der Migräneprophylaxe belegten bei 3.007 Patienten insgesamt sechs Fälle

einer Pankreatitis. Bei vier der Fälle bestand gleichzeitig ein Gallensteinleiden, was wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis darstellte. Das Alter der Betroffenen lag zwischen zwölf und 60 Jahren. In allen Fällen bildete sich die

Pankreatitis nach Absetzen von Valproinsäure zurück. In den Studien, in denen Valproinsäure zur Migräneprophylaxe eingesetzt wurde, zeigte sich bei 5,9% der Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden, ein erhöhter Amylasewert im Vergleich zu 6,1% der Placebogruppe. Daher macht es keinen Sinn, bei der Einnahme von Valproinsäure regelmäßig Amylasewerte zu messen. Im Zweifelsfall ist man auf die klinischen Symptome einer Pankreatitis, nämlich abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, angewiesen. Diese Symptome sollten dann allerdings Anlass zur Bestimmung der Amylase sein.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) finden sich zu Valproinsäure-Präparaten 581 Berichte, von denen sich 8,4% auf eine Pankreatitis beziehen (Datenstand: 24.04.2003). Es scheint sich um eine nicht ganz so seltene UAW zu handeln.

Literatur

1. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R et al.: Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421–1424.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Universitätsklinik für Neurologie
Essen
h.diener@uni-essen.de

FAZIT

Unter der Therapie mit Valproinsäure kann es zu einer beim Absetzen der Substanz reversiblen Pankreatitis kommen.

Geschmacksstörung und Mundbrennen bei Eprosartan (Teveten®)

Spanische Autoren berichten über eine 48-jährige Frau, die wegen einer essenziellen Hypertonie mit Valsartan (Diovan®, Provas®) behandelt wurde. Da der Blutdruck nicht befriedigend gesenkt werden konnte, setzte man auf Eprosartan, 600 mg täglich, um. Drei Wochen später empfand die Patientin einen metallischen Geschmack und ein brennendes Gefühl im Mund. Ein Lokalbefund konnte nicht erhoben werden. Sie nahm Eprosartan deshalb nicht mehr ein, und eine Woche später war das Geschmacksempfinden wieder normal. Da die Geschmacksstörung und das Brennen im Mund von den behandelnden Ärzten nicht auf Eprosartan bezogen wurden, erhielt sie das Medikament erneut und bekam wenige Tage später wiederum diese Geschmacksstörung und die brennenden Sensationen. Sie setzte daraufhin Eprosartan wieder ab, und der normale Geschmack kehrte nach zwei Tagen zurück.

Die Autoren weisen darauf hin, dass auch für andere AT₁-Rezeptorantagonisten wie Losartan und Valsartan entsprechende Berichte vorliegen. Bemerkenswert am vorliegenden Fall ist einmal, dass der Zusammenhang durch die Reexposition als weitgehend gesichert angesehen wer-

den kann und dass die Patientin Valsartan ohne diese Symptome vertrug. Es kann sich also nicht um eine UAW handeln, die durch den eigentlichen Wirkungsmechanismus, die AT₁-Rezeptorblockade, hervorgerufen wird. Diese Nebenwirkung wird im Übrigen bisher in der Fachinformation nicht aufgeführt.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame UAW-Datenbank von BfArM und AkdÄ) sind mit Datenstand vom 24.04.2003 für die Gruppe der AT₁-Rezeptorantagonisten (einschl. Kombinationspräparate) insgesamt 1.266 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen registriert. Darunter befinden sich sechs Berichte über Geschmacksveränderungen und vier Berichte über Geschmacksverlust. In drei Fällen wurden zusätzlich Geruchsstörungen angegeben. Als UAW-auslösend wurden sechsmal Losartan ($n_{ges} = 272$) und zweimal Candesartan ($n_{ges} = 201$) genannt. In je einem Fall wurden Irbesartan ($n_{ges} = 211$) und Eprosartan ($n_{ges} = 193$) verdächtigt, für die Geschmacksstörung verantwortlich zu sein. Zu Valsartan ($n_{ges} = 338$), Telmisartan ($n_{ges} = 38$) und Olmesartan ($n_{ges} = 16$) liegen bisher keine entsprechenden Meldungen vor.

Literatur

1. Castells X, Rodoreda I, Pedros C et al.: Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *BMJ* 2002; 325: 1277.

Hö

FAZIT

Unter der Behandlung mit AT₁-Rezeptorantagonisten („Sartanen“) muss mit Störungen des Geschmacks- und Geruchssinnes gerechnet werden. Ob hier eine Gruppeneigenschaft vorliegt, kann noch nicht entschieden werden. Es scheint sich insgesamt um eine eher seltene UAW zu handeln.

Tetanie unter der Behandlung mit Lansoprazol

Es ist lange bekannt, dass Calcium unter sauren Bedingungen besser resorbiert wird. Bei Achlorhydrie ist die Resorption bei 80 % aller Patienten vermindert.

Es wird über eine Patientin berichtet, die zwei Wochen nach Beginn einer Therapie mit 2 x 15 mg/die Lansoprazol (Agopton®, Lanzor®) Muskelkrämpfe in Händen und Füßen bemerkte. Etwas später suchte sie wegen allgemeiner Muskelkrämpfe eine Notfallstation auf, wo ein Calciumspiegel im Plasma von 3,3 mval/l (= 1,65 mmol/l) festgestellt wurde. Nach i.v.-Gabe von Calciumcarbonat verschwanden die Symptome prompt. Besonders interessant ist, dass

diese Patientin drei Monate zuvor einen H₂-Blocker (Ranitidin) erhalten hatte, ohne dass sie eine Tetanie entwickelte.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) befinden sich 1.349 UAW-Meldungen (Datenstand: 24.04.2003) zu Protonenpumpenhemmern (PPI). Über eine Tetanie wurde dabei bislang nicht berichtet. Muskelschmerzen und Muskelschwäche wurden dagegen in einer Reihe von Fällen genannt. Bei einem 37-jährigen Patienten waren unter Omeprazol neben Myalgien auch Wadenkrämpfe aufgetreten. In den Fachinformationen wird auf das mögliche Auftreten von

Muskelschmerzen und -schwäche hingewiesen, nicht aber auf Muskelkrämpfe und Tetanie.

Insgesamt scheint es sich um eine seltene UAW zu handeln. Insbesondere bei Patienten, die bezüglich einer Osteoporose gefährdet sind, sollten bei länger gehender Behandlung mit PPI Kontrollen des Calciumspiegels erwogen werden.

Literatur

1. Subbiah V, Tayek JA: Tetany secondary to the use of a proton-pump inhibitor. *Ann Intern Med* 2002; 137: 219.

Hö

Zitate

Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert

Im *New England Journal of Medicine* erschien ein Übersichtsartikel (1), der das derzeitige Wissen über den Tinnitus zusammenfasst. Die Autoren betonen, dass die FDA (Food and Drug Administration) bisher kein Mittel zur Behandlung des Tinnitus zugelassen hat. Eine Übersichtsarbeit über 69 randomisierte klinische Studien schloss mit der Feststellung, dass es bis heute keine medikamentöse Behandlung gäbe, die als allge-

mein etabliert angesehen werden könne und eine reproduzierbare langfristige Reduktion des Leidens bewirke. Speziell führen die Autoren auf, dass Ginkgo biloba sowie Akupunktur nutzlos seien. Auch Benzodiazepine sind nicht wirksam. Immerhin kann bei Patienten, die einen Tinnitus haben und bei denen eine Depression und eine Schlaflosigkeit im Vordergrund stehen, die Behandlung mit Antidepressiva versucht werden.

Neuerdings werden von der Universität Trier Trainingsprogramme (auch per CD-ROM) angeboten, die helfen sollen, mit dem Ohrgeräusch umzugehen.

Literatur

1. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF: Tinnitus. *N Engl J Med* 2002; 347: 904–910.

Hö

Keine Verbesserung des Gedächtnisses durch Ginkgo bei Versuchspersonen ohne Demenz

Die Verordnungen der Ginkgopräparate sind erneut überdurchschnittlich zurückgegangen, sie bleiben aber weiterhin die verordnungstärkste Gruppe der Antidementiva. Die Produktinformation der Firma Boehringer Ingelheim geht davon aus, dass „Ginkgo biloba Gedächtnis und Konzentration verbessert“

– bei einer Anwendung über vier Wochen in einer Dosierung von 120 mg/Tag (was auch die Monografie des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) empfahl).

Frühere Studien hatten berichtet, dass Ginkgo sich günstig auf kognitive

Störungen auswirke; dabei waren die Effekte entweder nur in einigen Tests, aber nicht systematisch erkennbar oder sie wurden für Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz berichtet. Da aber die Hersteller von Ginkgo günstige Wirkungen sowohl für Probanden mit wie auch für solche ohne kognitive

Störungen propagieren, führten Autoren diese Studie an einer älteren Population durch. Es sollte untersucht werden, ob bei Probanden über 60 Jahren, die keine kognitiven Funktionsbeeinträchtigungen haben, Ginkgo zu einer Verbesserung des Gedächtnisses führe.

Über Anzeigen wurden 338 Probanden rekrutiert, wovon 230 Probanden nach Anwendung verschiedener Ausschlusskriterien, wie keine relevanten Erkrankungen, keine Alltagsbeeinträchtigung, Mini Mental State Examination (MMSE) mit mindestens 27 Punkten, Existenz eines Lebensbegleiters zum Zwecke der Fremdbeurteilung, randomisiert und über sechs Wochen doppelblind untersucht wurden. 111 Probanden nahmen ein Ginkgo-Präparat ein, 108 erhielten ein Placebo, wobei die Drop-out- und die Noncompliance-Raten vergleichbar waren. Angewandt wurden neuropsychologische Tests für Lernen und Gedächtnis mit verzögerter Wiedergabe verbaler und räumlicher Inhalte (z.B. California Verbal Learning Test, Wechsler Memory Scale-Revised), für Aufmerksamkeit und Konzentration (z.B. Wechsler Adult Intelligence Scale-Re-

vised; Digit Span Test, Stroop Test) sowie Sprachausdruck (Wortflüssigkeit, z.B. Controlled Category Fluency Test, Boston Naming Test). Auch wurden die Probanden selbst nach ihrem subjektiven Eindruck sowie die Lebenspartner nach Veränderungen der Gedächtnisleistungen befragt. Die Compliance wurde durch regelmäßige Telefonkontakte abgefragt.

Ergebnis

Weder in der Intention-to-Treat- noch in der Complete-Analyse konnte mit angemessenen statistischen Tests ein Unterschied in irgendeinem der 14 neuropsychologischen Tests zwischen der Ginkgo- und der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. 71 % der Ginkgo-Gruppe und 75 % der Placebo-Gruppe dachten, sie würden Verum (also Ginkgo) erhalten, womit der Doppel-Blind-Charakter der Studie gewahrt geblieben sein dürfte. Auch in der Beurteilung durch die Lebenspartner wurde Ginkgo nicht anders als Placebo beurteilt.

Literatur

1. Solomon PR, Adams F, Silver A et al.: Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 835–840.

C. Maurer, Arzt
Prof. Dr. L.G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
schmidt@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. H. J. Gertz, Leipzig, zu Dank verbunden.

FAZIT

Ginkgo hat nach dieser Studie bei gesunden älteren Menschen keinen Effekt auf Lernen oder Gedächtnis. Es wäre zu hoffen, dass Verbraucherorganisationen dieses Ergebnis einer breiten Öffentlichkeit bekannt machten, denn dies könnte vielen Menschen unnötige Ausgaben ersparen.

Aus der Praxis – Für die Praxis

Acrylamid in Lebensmitteln

Alarmmeldungen über bedenkliche Lebensmittel füllen die Schlagzeilen in häufig gelesenen Tageszeitungen und sind Themen in Wissenschaftssendungen, insbesondere wenn es um Lebensmittel geht, die von Kindern gerne verzehrt werden. Der niedergelassene Arzt wird mit Fragen besorgter Eltern konfrontiert. In vielen Fällen handelt es sich um den Versuch, durch Skandalisierung Aufmerksamkeit zu erregen. Allerdings wird der Aufruhr in der Regel nicht durch die Tatsachen begründet. Die Lebensmittelsicherheit ist selten so gut gewesen wie heute, was kriminelles Verhalten natürlich nicht ausschließt.

Nun hatte man den Eindruck, dass mit

dem Problem Acrylamid in Lebensmitteln wie Pommes frites, Kartoffelchips, Keksen – alles nicht unbedingt für die Ernährung unabdingbar, aber von Kindern heiß geliebt – erneut ein unberechtigter Skandal herbeigeredet werden sollte. Allerdings ist die Sachlage ein wenig anders.

Acrylamid ist als Chemikalie bekannt und wird seit den fünfziger Jahren vor allem zur Herstellung von Polyacrylamid verwendet. Neuere Ergebnisse haben nachgewiesen, dass es vor allem in kohlenhydratreichen Lebensmitteln beim Backen, Rösten und Braten als Nebenprodukt der Bräunungsreaktion entsteht. Bedeutsame toxikologische Ei-

genschaften sind seine erbgutschädigende und krebsauslösende Wirkung, welche im Tierversuch beobachtet wurden. Ob diese Eigenschaften auch beim Menschen zum Tragen kommen, ist nicht bewiesen. Angesichts der biologischen Gegebenheiten gibt es allerdings keine vernünftigen Gründe, daran zu zweifeln.

Aus verschiedenen Informationen kann aber abgeleitet werden, dass das krebsauslösende Risiko für die einzelne Person nicht enorm hoch ist – unter der Voraussetzung, dass die Nahrungszufuhr nicht ausschließlich über Pommes frites, Kartoffelchips, Kekse, aber auch stark gebräuntes Toastbrot und Unmengen von Bratkartoffeln erfolgt.

Was soll der Arzt den verunsicherten Eltern raten?

Nicht zu häufig Nahrungsmittel anbieten, die gebacken, gebraten und geröstet werden. Pommes frites einmal in der Woche reichen auch. Bei der Herstellung gilt der Spruch: Lieber vergolden

als verkohlen. Im Internet gibt es konkrete Hinweise unter www.waswiresen.de (1).

Im Übrigen: Auch einige Hersteller von Fertigprodukten arbeiten bereits erfolgreich daran, durch geänderte Herstellungsverfahren ihre Produkte sicherer zu machen.

Literatur

(1) Herausgegeben vom aid infodienst, Verbraucherschutz Ernährung Landwirtschaft e.V. und der ZADI, Zentralstelle für Agrardokumentation und -information.

AkdÄ

... was uns sonst noch auffiel

Schleifendiuretika schädlich beim akuten Nierenversagen?

Der Gebrauch von Schleifendiuretika beim akuten Nierenversagen (ANV) ist weit verbreitet. Das oligurische ANV (Urinausscheidung < 400 ml/Tag) hat gegenüber dem normurischen (> 400 ml/Tag) eine deutlich schlechtere Prognose. Kann man die Prognose der Patienten beeinflussen, wenn man durch Schleifendiuretika die Diurese „ankurbelt“ und ein oligurisches ANV in ein normurisches überführt?

Dieser Frage gingen Mehta et al. nach (1). Sie untersuchten retrospektiv 552 Patienten mit ANV auf Intensivstationen in vier universitären Krankenhäusern. Die Patienten mit Diuretika wurden einer Patientengruppe ohne Diuretikagebrauch gegenübergestellt. Die Patientengruppen waren nach den üblichen Prognosefaktoren gleich schwer erkrankt. Das Ergebnis war überraschend: Die Diuretikatherapie war mit einem na-

hezu auf das Doppelte erhöhten Risiko von Tod (odds ratio 1,68) oder Nichterholung der Nierenfunktion (odds ratio 1,79) verbunden.

Die Studie hat einige Einschränkungen, da es sich um eine retrospektive Analyse und um kleine Gruppen handelt. Auch kann der Verdacht nicht ausgeräumt werden, dass doch mehr Patienten mit schlechterer Prognose Schleifendiuretika erhielten. Dennoch: Die Untersuchung sollte dazu führen, in der Behandlung des ANV Diuretika nur zurückhaltend zu verabreichen und die Indikation auf Überwässerung ohne Nierenersatzverfahren zu beschränken. Keinesfalls sollte durch Diuretika eine notwendige Nierenersatztherapie verzögert werden. Der oft geübte Reflex, 2 l NaCl 0,9 % mit je einer Ampulle eines Schleifendiuretikums „zur Verbesse-

rung der Nierenfunktion“ zu geben, sollte unterbleiben.

Literatur

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM: Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002; 288: 2547–2553.

Dr. med. Michael Zieschang
DialyseCentrum Alicepark
Darmstadt
mzieschang@alicepark.de

FAZIT

Schleifendiuretika beim akuten Nierenversagen sind nicht nephroprotektiv, sondern scheinen die Prognose eher zu verschlechtern!

Noch einmal: Hormonersatztherapie ohne Nutzen, aber riskant bei bestehender KHK

Auch eine randomisierte prospektive, placebokontrollierte Studie (1) mit einem Östrogen (konj. equine Estrogene 0,625 mg; Zusatz von Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg täglich bei Frauen mit Uterus) sowie mit oder ohne Zusatz einer Vitaminkombination (Vitamin E 400 IU + Vitamin C 500 IU) hat nicht gezeigt, dass bei Frauen mit bestehender

koronarer Herzerkrankung (n = 423) die Progression dieser Erkrankung aufgehalten werden kann. Koronarangiografien wurden dazu zu Beginn und dann im Mittel nach zwei bis acht Jahren durchgeführt.

Der minimale Durchmesser definierter koronarer Gefäßabschnitte verschlech-

terte sich tendenziell in den beiden Hormongruppen (mit und ohne Vitaminzusatz). Die Autoren folgern, dass die gewählten Therapien im Vergleich zu Placebo bei den im Mittel 65 Jahre alten Frauen keine kardiovaskulären Vorteile erbrachten. Ganz im Gegenteil: Die Zahl von Todesfällen, tödlichen und nichttödlichen Herzinfarkten und Schlaganfäl-

len (nicht-signifikant) in den Hormongruppen war erhöht. Diese Daten sind mit den Ergebnissen des Östrogen-Gestagen-Arms der Women's Health-Initiative konsistent; hier fand sich eine signifikante Erhöhung von Thromboembolien, Schlaganfällen und definierten kardiovaskulären Ereignissen in der Hormongruppe. Beide Studien wurden mit dem gleichen Östrogen und Gestagen durchgeführt.

Auch eine in Großbritannien durchgeführte, kleine kontrollierte Studie (2), die eine transdermale Estradiol- und Norethisteronacetat-Kombination untersuchte, kam zu vergleichbaren, negativen Ergebnissen.

Literatur

1. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al.: Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432–2440.
2. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H et al.: A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056–1062.

Prof. Dr. med. Martina Doeren
Universitätsklinikum Benjamin
Franklin
Klinisches Forschungszentrum
Frauengesundheit
Berlin
doeren@cipmail.ukbf.fu-berlin.de

FAZIT

Diese Studie, wie auch andere Studien (HERS, WEST, ERA), zeigt, dass Frauen mit bereits etablierten koronaren Gefäßerkrankungen von einer Östrogentherapie nicht profitieren, sondern ein erhöhtes relatives Risiko haben, einen Schaden davonzutragen.

Therapeutische Angiogenese: Ein neues Therapieprinzip für die Claudicatio intermittens?

Claudicatio intermittens betrifft über 5% der über 50-Jährigen (1). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und erhöht sich bei gleichzeitig bestehendem Nikotinabusus um den Faktor 3. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) berichtet spontan über eine typische Claudicatio-Symptomatik, während bei genauer Anamnese die Mehrzahl der Patienten über eine Einschränkung der Lebensqualität und der Alltagsbelastbarkeit im Rahmen der pAVK berichten (2). In Deutschland liegt die Zahl der Patienten, die eine Claudicatio-Symptomatik angeben, wesentlich höher als in dieser Publikation angegeben. Bei distaler Lokalisation der arteriellen Gefäßverschlüsse, eingeschränkter Operations- beziehungsweise Interventionsfähigkeit der oft multimorbiden Patienten ist eine revaskularisierende Therapie oft schwierig bis unmöglich (1). Die bisherigen konservativ medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind oft nur eingeschränkt wirksam. Lediglich für Prostaglandin E₁ sind inzwischen Untersuchungen mit therapeutisch relevanten Verbesserungen der Gehstrecke bekannt.

Vor diesem Hintergrund erscheinen auch noch recht vage Therapieansätze der Mitteilung wert. Außerdem ist damit zu rechnen, dass der Patient, durch die Medien informiert, seinen Arzt auf diese Behandlung anspricht.

Ein möglicher Ansatz ist die so genannte therapeutische Angiogenese. Rekombinanter Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (recombinant fibroblast growth factor-2, rFGF-2) fördert in in-vivo-Modellen die Angiogenese. In einer Phase-II-Studie wurde nun die Wirksamkeit von rFGF-2 bei 190 Patienten mit mittel- bis schwergradiger Claudicatio intermittens infolge infrainguinaler Atherosklerose geprüft (3). Die Patienten wurden randomisiert einer der folgenden drei Gruppen bilateraler intraarterieller Infusionen zugeteilt: Placebo, rFGF-2 in Einmalbehandlung (30 µg/kg Körpergewicht) oder rFGF-2 in zwei Behandlungen mit jeweils derselben Dosis an Tag 1 und Tag 30. Primärer Zielparameter war der Unterschied in der Zeit, die die Patienten 90 Tage später auf dem Laufband maximal gehen konnten (Peak Walking Time). Diese Zeit wurde in der Placebo-Gruppe um 0,60 min (14%), in der Einzelbehandlungsgruppe um 1,77 min (34%) bzw. in der Doppelbehand-

lungsgruppe um 1,54 min (20%) verlängert. Beim paarweisen Gruppenvergleich fand sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,026$) zwischen Placebo- und Einzelbehandlungsgruppe, während eine zweite Dosis nach 30 Tagen keinen Vorteil ergab. Kein Unterschied ergab sich in der schmerzfreien Gehstrecke, das heißt in der Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn, was sich auch in der fehlenden Auswirkung auf einen als Nebenkriterium geprüften Lebensqualitätsscore zeigte.

Literatur

1. Donnelly R, Yeung JMC: Therapeutic angiogenesis: a step forward in intermittent claudication. *Lancet* 2002; 359: 2048–2050.
2. Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1621.
3. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD et al. for the TRAFFIC-Investigators: Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC) study: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053–2058.

PD Dr. med. Klaus Mörike
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und
Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
klaus.moerike@uni-tuebingen.de
christoph.gleiter@med.uni-
tuebingen.de

Dr. med. Bernd Balletshofer
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Innere Medizin IV
Sektion Vasculäre Medizin

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sind wir Herrn Prof. Dr. med. H. Heidrich, Berlin, zu Dank verbunden.

FAZIT

Ob die therapeutische Angiogenese einen Fortschritt in der Therapie der Claudicatio intermittens darstellt, ist bislang offen. Unklar ist auch, welche Dosen an Wachstumsfaktoren wie oft injiziert werden müssen, welche Patientengruppen ansprechen, wie lang die Dauer der Wirksamkeit ist, welche Nebenwirkungen zu erwarten sind und ob die extrem hohen Kosten ökonomisch zu verantworten sind. Die Ergebnisse von Wirksamkeit und Sicherheit in der Phase III sind abzuwarten. Diese Therapieform befindet sich jedoch noch in einem so

frühen Entwicklungsstadium, dass sich Änderungen in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufgrund dieser Studie derzeit noch nicht ergeben, zumal die bisher so erreichten Gehstreckenverbesserungen nur denjenigen entsprechen, die nach gezieltem Gehtraining und unter Prostanoiden erreicht werden. In dem von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herausgegebenen Buch „Arzneiverordnungen“ (20. Auflage, 2002) ist daher diese Therapie noch nicht aufgeführt.

In eigener Sache

Hans Friebel Ehrenmitglied der AkdÄ

„Sie gehören für mich zu den Kollegen, die ihr Leben lang furchtlos gesagt und getan haben, was sie als richtig erkannt hatten.“ Mit diesen Worten lobte der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Professor Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen den Heidelberger Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie und Apotheker Professor Dr. med. Hans Friebel. Dieser wurde am 23. April 2003 in Heidelberg zum Ehrenmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ernannt. Anlass der Verleihung dieses Ehrentitels war der 90. Geburtstag von Professor Hans Friebel.

In seiner Ansprache gratulierte Müller-Oerlinghausen dem Jubilar und dankte ihm für seinen Einsatz für die AkdÄ. Friebel ist selbst seit der Konstituierung im Jahr 1952 Mitglied der Kommission, davon drei Jahre lang Vorsitzender gewesen, nämlich von 1978 bis 1981. Müller-Oerlinghausen lobte ihn für seinen engagierten und unermüdlichen Einsatz für die Medizin und Pharmakologie sowie die Propagierung einer vernünftigen Arzneitherapie im In- und Ausland, insbesondere in den Ländern der Dritten Welt.

Innerhalb Deutschlands machte er sich besonders durch eine hervorragende wissenschaftliche Tätigkeit einen Namen.

Professor Friebel nahm nach seiner Habilitation in Bonn eine Forschungstätigkeit bei Professor Gaddum in Edingburgh auf. Anschließend war er in den sechziger Jahren in verantwortlicher Stellung in der Forschung der Firmen Merck und Boehringer Mannheim tätig. 1968 arbeitete er im Auftrag des deutschen Ministeriums für wirtschaftliche Zusammenarbeit als Berater des Gesundheitsministeriums Bangkok.

Ein weiterer Schwerpunkt lag in der Arbeit bei der WHO, wo er 1961 in den USA eine Ausbildung als Fellow gemacht hatte. Während seiner Zeit als Chef der Abteilung Arzneimittelwirtschaft und Arzneimittelsicherheit der WHO in Genf gründete er die Drug Utilization Research Group, womit er deutscher Vorreiter im Feld der Arzneimittelverbrauchsfor schung wurde. Sein Weg führte im Auftrag der WHO weiter in den Nahen Osten.

Nach einer fünfjährigen Arbeitsphase im Auftrag des Bundesministeriums für

wirtschaftliche Zusammenarbeit in verschiedenen Entwicklungsländern wurde er 1984 durch die AkdÄ als Berater des Projekts „Arzneimitteltransparenz und -beratung in der Region Dortmund“



Rechts: Prof. Dr. med. Hans Friebel
Links: Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen

tätig, das eine reiche publikatorische Ernte davontrug. In den letzten Jahren setzte sich Professor Friebel trotz seines hohen Alters noch mit vielen pharmakologischen Themen auseinander, so zum Beispiel mit besonderen Therapierichtungen und Alternativtherapien.

(Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 26./27. April 2003)

Ernst-von-Bergmann-Plakette für Knut-Olaf Haustein

Er gehört zu den deutschen Protagonisten der Raucherentwöhnung – der Pharmakologe und Klinische Pharmakologe Professor Dr. med. Knut-Olaf Haustein. Für seine Verdienste um die Weiter- und Fortbildung erhielt der gebürtige Dresdner jetzt anlässlich der 6. Deutschen Nikotinkonferenz in Erfurt aus den Händen des Thüringer Kammerpräsidenten, Professor Eggert Beileites, die Ernst-von-Bergmann-Plakette der Bundesärztekammer. Haustein gehörte zu den Hauptreferenten der Thüringer Fortbildungsakademie der Ärzteschaft für die Bereiche Pharmakotherapie und Suchtmedizin.

Bis 1993 war Haustein Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Erfurt und leitete von 1994 bis 1999 eine Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie an der Universität Jena in Erfurt. Danach widmete er sich schwerpunktmäßig der Raucherentwöhnung und baute das erste private und gemeinnützig arbeitende Institut für Nikotinforschung und

Raucherentwöhnung in Erfurt auf, dem er noch heute vorsteht (www.inr-online.de). Haustein wurde 2001 berufenes Mitglied der Society for Research on Nicotine and Tobacco und ist Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Nikotinforschung.


Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der er seit 1991 angehört, hat in Knut-Olaf Haustein eines ihrer aktivsten Mitglieder. Insbesondere während seiner Zeit als Mitglied des Vorstandes (1995 bis 2000) war Hausteins Kompetenz auf dem Gebiet der Nikotinforschung, insbesondere in Hinsicht auf das Herz-Kreislaufsystem, aber auch in allgemeinen Themen der rationalen Arzneitherapie, gefragt. Er hat sich unter anderem besondere Verdienste bei der Vorbereitung der jeweiligen Neuauflagen des Buches „Arzneiverordnungen“ erworben.

Der Vorstand der AkdÄ und die Mitarbeiter der Geschäftsstelle sind stolz auf die Ehrung Professor Hausteins und senden

ihre herzlichen Gratulationen, verbunden mit dem Wunsch nach viel Kraft und



Professor Dr. med. Knut-Olaf Haustein

Stehvermögen bei der weiteren wissenschaftlichen Erforschung und der Aufklärungsarbeit über die Risiken des Rauchens sowie der Entwicklung rationaler Strategien zur Entwöhnung von der Tabakabhängigkeit. 

Erratum

„Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose“ AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1. Auflage, Februar 2003, Tabelle 7a ausführliche Therapieempfehlung, Tabelle 3 Handlungsleitlinie „Auf einen Blick“.

Die mittlere Tagesdosierung von Calcitonin in diesen beiden Tabellen muss richtigerweise lauten:

2 x 50 I.E. s.c.
200 I.E. nasal.

Redaktion AVP