

Als Anfang dieses Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.



## Impressum

### Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);  
Prof. Dr. med. U. Schwabe;  
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;  
Dr. med. M. Schutte; R. Bartscherer

### Anschrift der Redaktion:

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

### Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,  
Telefon: 0211/9053586, Telefax: 0211/9053636  
Druck: Meinke GmbH, Neuss

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 68,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2001

## Editorial

Arzneimittelsicherheit in Deutschland – ein Epilog zum Fall Lipobay® Seite 2

## Therapie aktuell

Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) Seite 3  
Akuter Racheninfekt – virale oder bakterielle Erkrankung? Seite 4  
Ukrain – Fortschritt für die medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms? Seite 5  
Delir: Diagnostik und Therapie Seite 6  
Hemmt Glucosaminsulfat (Dona®) die Progression der Gonarthrose? Seite 8  
Kann man auch Fälle schwerer Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptorenblockern behandeln? Seite 9  
Medikamentöse Therapie der Alkoholabhängigkeit – Erste Hinweise auf differenzielle Indikationskriterien bei Ondansetron Seite 10

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Antiemetikum Apomorphin mit neuer Indikation: Erektile Dysfunktion Seite 11  
Zoledronat (Zometa®) in der Therapie der Tumor-induzierten Hyperkalzämie Seite 11  
Copolymer 1 (Copaxone®) zur Reduktion der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen Seite 12  
Levocetirizin – ein neues H<sub>1</sub>-Antihistaminikum? Seite 13  
Sirolimus (Rapamycin) – neue Hoffnung in der Transplantation? Seite 13

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Medikamenten-induzierte Diarrhö Seite 14  
Vorsicht vor Phenylpropanolamin-haltigen Arzneimitteln Seite 15  
Folsäureantagonisten während der Schwangerschaft und Missbildungen Seite 17  
Wie teratogen sind Antikonvulsiva? Seite 17  
Eine unendliche Geschichte: Lebensbedrohliche Hyperkaliämien durch ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika Seite 18  
Weniger venöse Thromboembolien durch atypische Neuroleptika? Seite 19  
Risiko unerwünschter Ereignisse bei Geburten und Fehlgeburten im Zusammenhang mit der Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika Seite 20  
Ischämische Kolitis unter Meloxicam Seite 20  
Gastrointestinale Blutungen unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) Seite 21  
Hyperprolaktinämie unter Fluoxetin Seite 21

## Die preisgünstige Verordnung

Ciprofloxacin Seite 22

## Zitate

Endokarditis-Streptokokken – in England nach wie vor Penicillin-sensibel Seite 22  
Warum ist Passivrauchen gefährlich für das Herz? Seite 23  
Analgetikagebrauch und Nierenfunktion bei Männern Seite 23  
Erhöhter Thyroxinbedarf bei Frauen mit Schilddrüsenunterfunktion und Estrogengabe Seite 23  
Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz Seite 24  
Palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms Seite 24  
Vergleich von Formoterol und Terbutalin als Bedarfsmedikation bei Asthma Seite 25  
Ginkgo biloba ist bei Tinnitus nicht wirksam Seite 26

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Sinnvolle Diagnostik bei Grippe-Epidemien Seite 26

## ... was uns sonst noch auffiel

Selbstbehandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen Seite 27  
Preiselbeersaft schützt vor Rezidiven von Harnwegsinfektionen Seite 27  
Nochmals zu Nefazodon und Hepatotoxizität Seite 28  
Sollten Cannabinoide als Therapeutika eingeführt werden? Seite 28  
Linezolid-resistente Staphylokokken Seite 28

## Arzneimittelsicherheit in Deutschland – ein Epilog zum Fall Lipobay®

Die berechtigten und künstlichen Aufregungen um den Fall Lipobay® – einen Skandal kann man den Vorgang wohl kaum nennen – haben das Thema der Arzneimittelsicherheit in Deutschland wieder einmal öffentlichkeitswirksam werden lassen. Das ist gut so und dient den verschiedensten Interessen; die einen brauchen mehr Personal für ihre Institutionen, die anderen verkaufen ihr pharmakritisches Bulletin besser, bei den einen gehen die Aktienkurse rauf, bei anderen gehen sie runter – und dies alles kann man leicht erreichen, indem man pausenlos behauptet, Deutschland sei in Sachen Arzneimittelsicherheit quasi das Schlusslicht Europas. Tatsache ist, dass es drei Länder gibt mit einem mehr oder minder gut funktionierenden Spontanerfassungssystem, nämlich Großbritannien, Frankreich und Deutschland. Natürlich wäre es wünschenswert, diese Systeme zu verbessern, zu vernetzen und am besten zu globalisieren.

Die Idee eines flächendeckenden, freiwilligen Meldesystems für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ist vor allem im Zusammenhang mit den Tausenden von Contergan-Missbildungen entstanden. Der Anstoß ging in Deutschland primär von der Ärzteschaft aus, und es war völlig logisch, dass man der seit 1911 existierenden und nach dem Krieg 1952 als wissenschaftlicher Fachausschuss in neuer Form entstandenen Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Aufgabe übertrug, dieses Meldesystem zu organisieren. Schon 1958 hatte die AkdÄ in ihrem Jahresbericht zum erstenmal alle deutschen Ärzte aufgefordert, beobachtete UAW ihrer Geschäftsstelle zu melden. Aber nicht nur Deutschland mit Contergan, auch andere Länder hatten ihre Katastrophen: in England starben Mitte der 60iger Jahre ca. 3500 jugendliche

Asthmatiker in Folge der Anwendung von Sympathomimetika-Aerosolen, in Japan löste Hydroxychinolin ca. 6.000 Myelo-Optikoneuropathien aus.

Als Folge dieser Katastrophen wurden 1964 in England das Committee of Safety und 1968 in den USA der Grundstein für eine internationale UAW-Datenbank der WHO gelegt. Aber erst 1978 ist in der Bundesrepublik mit dem neuen Arzneimittelgesetz (AMG) die Spontanerfassung von UAW als Aufgabe der Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe gesetzlich eindeutig verankert worden. Das Berufsrecht verpflichtet den deutschen Arzt, der AkdÄ beobachtete UAW zu melden. Damit haben wir in Deutschland eine ganz besondere und in Europa einzigartige Konstruktion.

Die Grenzen des Spontanerfassungssystems sind bekannt: Es ist keine epidemiologische Methode, vielmehr „nur“ ein Signalgeber. Ideal würde er funktionieren, wenn etwa 10% aller Ärzte alle von ihnen beobachteten relevanten UAW berichten würden. Schätzungsweise melden in der Bundesrepublik ca. 4.000 Ärzte mehr oder weniger regelmäßig. Es gibt sicher erhebliche Selektionseffekte bei den Meldungen, die aber im Einzelnen nicht nachvollziehbar sind oder gesteuert werden können.

Leider ist die Effizienz des Systems durch eine reine Zunahme der Berichtsfrequenz nicht beliebig steigerbar. Die wesentliche Rolle spielen die Qualität der Berichte und die Qualität der Aufarbeitung. Die Qualität der Berichte kann wesentlich verbessert werden, wenn gezielte Rückfragen an den meldenden Arzt möglich sind, wenn dem Arzt die Meldung erleichtert wird (z.B. durch elektronische Berichtsbögen),

wenn der Arzt Hinweise erhält, was er und zu welchen Präparaten er vorzugsweise melden soll. Die Signalanalyse erfordert die Arbeitszeit qualifizierter Ärztinnen und Ärzte (und damit entsprechende finanzielle Ressourcen) sowie eine gute Auswertungssoftware. Die Vernetzung nicht nur der Daten, sondern auch des nationalen und internationalen Sachverständigen ist zu fordern.

Unser Spontanerfassungssystem ist nicht die einzige UAW-Erfassungsstrategie, sondern wird flankiert durch andere Spezialsysteme, die nicht zureichend bekannt sind, um die uns aber andere europäische Länder beneiden könnten. Denn hier ist durch den regionalisierten und spezialisierten Charakter eine besondere Qualität der Signale und der Auswertung gegeben.

Beispielhaft seien davon vier genannt:

- **AMSP/AMÜP** (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie/Arzneimittelüberwachung der Psychiatrie), ein seit 1989 durch BGA/BfArM, jetzt durch pharmazeutische Hersteller unterstütztes Erfassungssystem an 35 psychiatrischen Kliniken in Deutschland und der Schweiz (Erfassung von 20.000 Patienten pro Jahr),
- das seit 1990 existierende **Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen** Freiburg (bundesweite Erfassung an ca. 1.700 Zentren),
- das 1984 gegründete krankenhausbasierte **„Bremer Modell“**.
- Zu nennen ist auch das in Europa einzigartige **Frühwarnsystem-Sucht (FWS)** von Prof. Keup, das 25 Jahre lang wichtige Daten geliefert hat und jetzt wohl mangels staatlichen Inte-

resses und damit wegen fehlender finanzieller Förderung eingestellt werden muss.

Diese vielfachen modellhaften Aktivitäten zur Beförderung der Arzneimittelsi-

cherheit in Deutschland sollten auch von den Medien und unseren staatlichen Vertretern deutlicher wahrgenommen und auch selbstbewusster im europäischen Raum bekannt gemacht werden.

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

## Therapie aktuell

# Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) mit Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sind selektive Inhibitoren der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin (SSRI). Gegenüber anderen Antidepressiva (MAO-Inhibitoren oder tri- bzw. tetrazyklischen Antidepressiva) zeichnen sich SSRI durch ein geringeres Potenzial anticholinerg, kardiotoxischer, stimulierender und auch sedierender Nebenwirkungen aus. Zur Behandlung depressiver Erkrankungen sind alle SSRI in Deutschland zugelassen. Zur Behandlung einer posttraumatischen Belastungsstörung (posttraumatic stress disorder, PTSD) ist in Deutschland nur Paroxetin zugelassen. In über 40 Ländern, darunter auch Österreich, wurde Sertralin die Zulassung für diese Indikation erteilt. In Deutschland kann somit eine Behandlung mit Sertralin trotz belegter Wirksamkeit nur im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit erfolgen.

Ursprünglich wurde die PTSD bei Soldaten nach Kriegseinsätzen beobachtet. Jedoch zeigen auch Zivilpersonen, die Opfer bzw. Zeugen schwerer Verletzungen, Verbrechen oder Naturkatastrophen waren, und auch Personen, die trotz räumlicher Distanz eine starke emotionale Bindung an ein vom Krieg betroffenes Land und seine Bewohner haben, derartige Symptome. Definiert wird die PTSD (Synonym: Traumatische Neurose) als Reaktion auf eine extrem belastende Situation, die eine tiefe Verzweiflung hervorrufen kann und die intensive

Erinnerungserlebnisse, emotionale Verflachung und psychovegetative Reaktionen zur Folge hat. Die PTSD ist keine Depression per se. Sie kann den neurotischen Störungen zugerechnet werden, geht jedoch bei etwa der Hälfte der Betroffenen mit einer Depression einher.

In einer randomisierten und placebo-kontrollierten Multicenterstudie (1) wurden 187 Patienten mit einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden PTSD untersucht. 94 Patienten im Alter zwischen 18 und 69 Jahren, darunter 71 Frauen, wurden über 12 Wochen mit Dosen von 50 bis 200 mg/Tag Sertralin (mittlere Tagesdosis: 151,3 mg) behandelt. Dabei zeigten sich unter Sertralin eine signifikante Besserung der Symptomatik (Ansprechrate: 53 % vs. 32 %) und im Vergleich zu Placebo nur eine tendenziell erhöhte Abbruchrate (Sertralin: 30,9%; Placebo: 27,2 %). Jedoch berichteten die Patienten des Sertralin-Studienarms signifikant häufiger über Schlaflosigkeit.

Ein positiver Therapieerfolg mit Sertralin (50–200 mg/Tag) konnte auch in einer 24 Wochen dauernden, offenen Anschlussstudie an eine 12-wöchige Sertralin-Akutphasenbehandlung nachgewiesen werden (2). 92 % der akut erfolgreich behandelten Patienten blieben rezidivfrei und bei 54 % der zunächst auf Sertralin nicht ansprechenden Patienten konnte eine deutliche Besserung erzielt werden.

Der Grund für die in Deutschland fehlende Zulassung von Sertralin und anderer SSRI zur Behandlung der PTSD liegt in der Notwendigkeit, bei bereits erfolgter Zulassung einer anderen Substanz, in diesem Falle Paroxetin, neben placebokontrollierten Studien auch Vergleichsstudien vorzulegen. Diese wurden bisher nicht durchgeführt und sind nach Aussage der vertreibenden Firmen auch nicht geplant. Eine Zulassung weiterer SSRI wird folglich nicht zu erwarten sein.

## Literatur

1. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM et al.: Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1837–1844.
2. Lønborg PD, Hegel MT, Goldstein S et al.: Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psych* 2001; 62: 325–333.
3. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y et al.: Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psych* 2000; 61: 60–66.

Tabelle 1: Vergleich Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)

Freiname	Handelsname	Stärke	Packungsgröße	Preis (DM)	Max.-Dosis/Tag	Tagestherapie-kosten bei Max.-Dosis (DM)
Sertralin	Zoloft, Gladem	100 mg	100 (N3)	390,00	200 mg	7,80
Citalopram	Cipramil, Sepram	40 mg	100 (N3)	443,82	60 mg	6,65
Fluoxetin	Fluctin	20 mg	100 (N3)	387,18	80 mg	15,49
Generika	z. B. Fluox AbZ	20 mg	100 (N3)	156,92	80 mg	6,28
Fluvoxamin	Fevarin	100 mg	100 (N3)	325,94	300 mg	9,77
Generika	z. B. Fluvohexal	100 mg	100 (N3)	196,70	300 mg	5,90
Paroxetin	Seroxat, Tagonis	20 mg	100 (N3)	387,18	50 mg	9,68
Generika	z. B. Paroxetin beta	20 mg	100 (N3)	290,30	50 mg	7,26

4. Fichtner CG, Poddig BE, deVito RA: Post-traumatic stress disorder. Pathophysiological aspects and pharmacological approaches to treatment. *CNS Drugs* 1997; 8(4): 293–322.

*Dr. med. Michael Igel,  
Prof. Dr. med. Klaus von Bergmann  
Medizinische Klinik der  
Universität Bonn,  
Abteilung für Klinische Pharmakologie  
Siegund-Freud-Straße 25,  
53105 Bonn*

## FAZIT

Paroxetin, Sertralin und andere SSRI bereichern die therapeutischen Optionen bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD). In Deutschland zugelassen ist Paroxetin, die Verordnung eines anderen SSRI kann nur im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit erfolgen.

## Akuter Racheninfekt – virale oder bakterielle Erkrankung?

Die meisten Infekte der oberen Luftwege, ob viral oder bakteriell bedingt, beginnen mit Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Diese gehören zu den häufigsten Gesundheitsstörungen, die den Patienten zum Hausarzt führen. Viele dieser Erkrankungen sind viral bedingt und heilen ohne spezifische Therapie aus. Ca. 20% der Infekte des oberen Respirationstraktes werden von Streptokokken der Gruppe A verursacht, sie bedürfen einer speziellen Abklärung und Therapie. Diagnostik und Therapie müssen dahingehend ausgerichtet sein, einerseits Patienten zu erkennen, die einer antibiotischen Therapie bedürfen, andererseits den unnötigen Einsatz antibiotischer Substanzen zu vermindern. Die akute Tonsillitis, hervorgerufen durch Streptokokken der Gruppe A, ist in aller Regel klinisch zu diagnostizieren. Schwellung, Rötung und eitriger Belag der Tonsillen sichern die Diagnose. Neben der Streptokokken-Angina des

Erwachsenen gibt es bei Kindern und Jugendlichen alle Übergänge zum Scharlach. Die typische Angina mit Enanthem, flammender Rötung des weichen Gaumens und Schwellung der regionalen Lymphknoten sichern auch hier oft die Diagnose. Die typische Himbeerzunge tritt später auf, ebenso ist das typische Exanthem erst 12–36 Stunden nach Krankheitsbeginn zu entdecken.

Ulzeröse Veränderungen an den Tonsillen, die nach drei Tagen nicht abgeheilt sind, bedürfen eingehender hämatologischer Diagnostik. Schwierigkeiten können bei Tonsillitiden auch hinsichtlich der Abgrenzung zur infektiösen Mononukleose auftreten. Vor spezifischen serologischen Untersuchungen können ein Differenzialblutbild mit Vermehrung der atypischen Lymphozyten (Mononukleosezellen) und evtl. eine Sonografie der Milz zur Klärung der Diagnose führen. Es sollte auch an die bei uns sel-

tene Diphtherie mit den typischen, fest-anhaftenden Belägen gedacht werden.

Eine andere Form der Halsentzündung, die Herpangina, der Ausdruck einer Coxsackie-Infektion, ist durch ihre typische Erscheinungsform mit bläschenförmigen Effloreszenzen an Rachenwand und weichem Gaumen gut zu erkennen. Die Seitenstrangangina mit strichförmigen Rötungen der Seitenstränge unter Aussparung der Tonsillen ist fast immer der Vorläufer eines Schnupfens, also viral bedingt.

Bei der Pharyngitis, verbunden mit diffuser Rötung der Rachenwand und der Tonsillen, können diagnostische Schwierigkeiten auftreten in der Unterscheidung der bakteriellen und viralen Genese. Eine Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl und des CRP kann dann differenzialdiagnostisch weiterhelfen. Größere Sicherheit für eine spezifische

Therapie gibt ein Streptokokken A-Schnelltest. Dieser beruht auf dem Prinzip eines Immunochromatografie-Assays zum qualitativen Nachweis des Streptokokken A-Antigens. 6–8 min nach dem Abstrich kann die Probe abgelesen werden. Sie zeigt eine Sensitivität von 80–90% im Vergleich mit einer Blutagarkultur. Der Rachenabstrich soll von den Tonsillen genommen werden und möglichst auch Eiterpartikel erfassen. Es dürfen nur die der Packung beiliegenden Tupfer verwendet werden. Der Patient darf zuvor weder gegurgelt noch gegessen haben. Die Entnahme und der Test können auch von einer tüchtigen Arzthelferin durchgeführt werden. 20 Proben kosten derzeit 79 DM + MwSt. Die Reagenzien müssen im Kühlschrank gelagert werden. Goldstandard bei nachgewiesener Strep-

tokkokken A-Infektion ist die Penicillin-Therapie über 10 Tage. Hiermit wird ein ausreichend wirksamer Gewebespiegel des Antibiotikums erreicht und dadurch eine Eradikation der Keime. Die Dosis liegt für Erwachsene bei 3 Mio. E pro Tag, bei Kindern bis 12 Jahren bei 80.000 bis 100.000 E/kg KG und Tag. Ziele der Therapie von Streptokokken-Infektionen sind die Vermeidung eitriger Komplikationen (Peritonsillar- und Retropharyngealabszesse, zervikale Lymphadenitis, Mastoiditis, Sinusitis oder Otitis media), die Prävention des rheumatischen Fiebers und natürlich auch die schnelle Wiederherstellung der Schul- und Arbeitsfähigkeit.

*Prof. Dr. med. A. Keseberg  
Arzt für Allgemeinmedizin  
Am Hahnacker 36, 50374 Erftstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Dr. med. K. Ehrental, Arzt für Allgemeinmedizin, Hanau.

## FAZIT

Eine sorgfältige Inspektion des Rachens verbunden mit systematischem Durchdenken der differenzialdiagnostischen Möglichkeiten führt in vielen Fällen einer Halsentzündung zur richtigen Diagnose. Ergänzend können ein kleines oder großes Blutbild, eine CRP-Bestimmung und ein Streptokokken-Schnelltest erforderlich sein. Geht man so vor, kann der unnötige Einsatz von Penicillin reduziert werden.

## Ukrain – Fortschritt für die medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms?

Ukrain ist nach Angaben des Vertreibers (Nowicky Pharma, Wien, Österreich) ein semisynthetisches Mischpräparat aus dem Zytostatikum Thiotepa und Inhaltsstoffen (Alkaloiden) des Schöllkrauts (*Chelidonium majus* L.). Dieses Präparat wird im Internet von Nowicky Pharma aufgrund seiner „hochselektiven direkten zytotoxischen Wirkung auf Tumorzellen“ bei nahezu allen Tumorerkrankungen empfohlen und kann prä- oder postoperativ, aber auch bei terminal kranken Patienten, verabreicht werden (1).

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben vor diesen unbegründeten Heilversprechen gewarnt und lehnen den Einsatz von Ukrain bei Tumorpatienten mit aller Entschiedenheit ab, da aussagekräftige präklinische und klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparates nicht vorliegen (2, 3). Die Bestandteile des Ukrain lassen uner-

wünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Schöllkrautextrakte: Hepatitiden; Thiotepa: Immun- und Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis) erwarten.

Vor diesem Hintergrund hat eine Pressekonferenz unter dem Motto „Vom Naturheilmittel zum Zytostatikum“ am 18. Oktober 2001 in Neu-Ulm großes Aufsehen erregt, zu der leitende Ärzte der Abteilung Allgemeinchirurgie der Universität Ulm eingeladen hatten. Die Ulmer Mediziner haben angeblich in dreijähriger Forschungsarbeit „den Wirkungsmechanismus von Ukrain bis auf die molekulare Ebene aufgeklärt“ und darüber hinaus in einer monozentrischen randomisierten dreiarmligen klinischen Studie bei 90 Patienten mit fortgeschrittenem und nicht-operablem Pankreaskarzinom zeigen können, dass „eine zusätzliche Medikation mit Ukrain, zusätzlich zur bisherigen Standardchemotherapie (Gemcitabin), einen großen Fortschritt in der mittleren Überlebenszeit unter Erhaltung der Lebensqualität bringt“.

Diese Pressemitteilung der Ulmer Chirurgen ist sehr ungewöhnlich, da über experimentelle und klinische Daten berichtet wird, bevor diese Ergebnisse in einer seriösen medizinischen Fachzeitschrift publiziert wurden und die Richtigkeit dieser Aussagen durch unabhängige onkologische Experten überprüft werden konnte. Wir sind gespannt, ob und wann wir diese bemerkenswerten Ergebnisse („Medikation mit Ukrain verlängerte die mittlere Überlebensdauer der Patienten von 5 auf 10 Monate“) in einer medizinischen Zeitschrift nachlesen und gründlich analysieren können. Bis dahin gelten die o.g. Empfehlungen der AkdÄ, DKG und des BfArM.

Kürzliche Bemühungen einer onkologischen Arbeitsgruppe in Großbritannien, die Wirksamkeit von Ukrain bei Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren im Rahmen einer Phase II-Studie zu überprüfen, waren leider an fadenscheinigen Argumenten des Vertreibers von Ukrain gescheitert (4, 5).

## Literatur

1. Synopsis der wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekte der pharmazeutischen Substanz Ukrain: <http://www.ukrain.com>.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Zur Anwendung des Präparates „Ukrain“ in der Krebstherapie. Dt Ärztebl 2001; 98: B-354–355.
3. Pressemitteilung (16/01) des Bun-

desinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte: BfArM warnt vor Präparaten „Galavit“ und „Ukrain“. <http://www.bfarm.de>.

4. Nowicky: Clinical testing of Ukrain. The Lancet Oncology 2001; 2: 10.
5. Farrugia D, Slevin ML: Clinical testing of Ukrain – Author’s reply. The Lancet Oncology 2001; 2: 10.

AkdÄ

## FAZIT

Ukrain sollte bei Tumorerkrankungen einschließlich des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms nicht eingesetzt werden, da nachprüfbar Ergebnisse zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieses teuren Präparates nicht vorliegen.

# Delir: Diagnostik und Therapie

## Einleitung

Delirante Syndrome sind schwerwiegende komplexe neuropsychiatrische Störungsbilder verschiedener Ursache. Typische klinische Merkmale sind Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, beeinträchtigte kognitive Funktionen (Orientierungs- oder Gedächtnisstörungen, Störungen der Wahrnehmung, der Sprache und des planvollen Handelns), Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus, der Psychomotorik sowie der Emotionalität. Typisch sind akuter Beginn und fluktuierender Verlauf sowie prinzipielle Reversibilität. Als Risikofaktoren gelten höheres Alter, operative Eingriffe, schwere körperliche Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenkonsum sowie medikamentöse Behandlung mit verschiedenen Pharmaka, besonders anticholinerg wirksamen Substanzen (z. B. Antihistaminika, Neuroleptika, Antiparkinsonmittel) oder Beendigung einer regelmäßigen Benzodiazepineinnahme. Delirante Syndrome treten im klinischen Alltag häufig auf; sie sind bei ca. 15–20% aller stationär behandelten Patienten zu beobachten. Sie werden aber oft nicht diagnostiziert. Das Auftreten eines Delirs sollte immer Anlass zur Suche nach auslösenden Faktoren geben, da deren Kenntnis Verlauf und Prognose der Grunderkrankung beeinflussen. Eine ruhige, reizarme oder vertraute Umgebung, die die Orientierung erleichtert, ist wünschenswert. Die medikamentöse Behandlung muss mit hochpotenten Antipsychotika (z. B. Haloperidol) oder auch Benzodiazepinen erfolgen.

## Klinische Symptomatik

Unter dem Begriff Delir wird heute ein komplexes neuropsychiatrisches Störungsbild verstanden, für das es im klinischen Alltag eine Reihe von synonym verwandten Bezeichnungen gibt, etwa „organisches Psychosyndrom“, „Durchgangssyndrom“, „Verwirrheitszustand“ oder „organische Psychose“. Ein Delir ist **gekennzeichnet durch Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, wichtiger kognitiver Funktionen, der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie der Emotionalität**. Es ist für die korrekte Diagnosestellung wichtig, sich das gesamte Spektrum möglicher Symptome zu vergegenwärtigen. Studien belegen, dass *in der klinischen Praxis 30–60% der deliranten Syndrome nicht erkannt werden*. Eine Auffassung des Delirs als verwirrt-hyperaktives Zustandsbild kann dazu führen, dass hypoaktiv-apathe Bilder nicht als Delir erkannt und behandelt werden.

## Risikofaktoren und Ursachen

Eine Auswahl der häufigsten Ursachen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Tritt ein Delir auf, sollte immer versucht werden, auslösende Faktoren zu ermitteln. Bei vielen Patienten lässt sich mehr als ein auslösender Faktor finden. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Anamnese des Alkohol- und Benzodiazepinkonsums geschenkt werden, da hier nach längerfristiger regelmäßiger Einnahme bei abruptem Absetzen schwere, mitunter sogar tödlich verlaufende Delirien

entstehen können. Bei alten und immungeschwächten Patienten kann das Delir das einzige Symptom einer Sepsis sein, die durch Bestimmung des CRP ausgeschlossen werden sollte.

## Behandlung

Neben der spezifischen, in aller Regel stationären Therapie haben sich symptomatische Therapiestrategien bewährt. Vor einer Gabe von Medikamenten ist eine sorgfältige Abwägung potentieller Risiken und Therapieeffekte erforderlich, da deren Einsatz den diagnostischen Prozess auch stören kann. Beispielsweise können durch eine angestrebte Sedierung eine psychomotorische Erregung gebessert, kognitive Funktionen jedoch beeinträchtigt werden. Die Gabe von hochpotenten Antipsychotika (z. B. Haloperidol) ist die erste Therapieoption bei Delirien, die nicht durch Entzugssyndrome von Alkohol oder Benzodiazepinen verursacht sind. Sowohl hyper- als auch hypoaktive Formen bessern sich nach Gabe hochpotenter Antipsychotika. Eine konsequente initiale Behandlung mit ausreichenden Dosen ist für einen günstigen Verlauf essentiell. Haloperidol hat sich wegen geringer anticholinergischer Effekte und guter Wirksamkeit, in der Regel in Tagesdosen bis 10 mg/Tag, bewährt. Je früher das Delir erkannt wird, desto geringer sind die zur symptomatischen Therapie erforderlichen Dosen. In Einzelfällen sind auch höhere Dosierungen zur suffizienten Behandlung, ggf. in Kombination mit Benzodiazepinen, notwendig.

**Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs**

<b>Patientenbezogene Faktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Höheres Alter</li> <li>• Vorbestehende kognitive Defizite</li> <li>• Hör- oder Sehminderung</li> <li>• Früheres Delir</li> </ul>
<b>Perioperativ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Operation (z. B. Hüftgelenkersatz)</li> <li>• Notfall-OP</li> <li>• Dauer der OP</li> <li>• Postoperative Komplikationen</li> </ul>
<b>Spezielle Erkrankungen (Beispiele)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbrennungen</li> <li>• AIDS</li> <li>• Hypoxämie</li> <li>• Septische Infektionen</li> <li>• Metabolische Entgleisungen</li> </ul>
<b>Pharmakologische Faktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit mehreren Pharmaka</li> <li>• Hohe Dosen von Penicillinen oder Cefalosporinen oder fehlende Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz</li> <li>• Fluorchinolone</li> <li>• Psychoaktive Pharmaka, anticholinerg wirksame Substanzen wie Antihistaminika, Antiparkinsonmittel, trizyklische Antidepressiva oder Benzodiazepine</li> </ul>
<b>Alkohol oder Drogeneinnahme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxikationen</li> <li>• Entzugssyndrome</li> </ul>
<b>Umgebungsfaktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soziale Isolation</li> <li>• Immobilität</li> <li>• Neue Umgebung</li> <li>• Extreme sensorische Erfahrungen (z. B. Hypothermie)</li> </ul>

Bei Delirien, die durch Entzugssyndrome von Alkohol oder Benzodiazepinen bedingt sind, ist die Behandlung mit Clomethiazol (Distraneurin®) oder Benzodiazepinen die erste Therapieoption. Prinzip der Behandlung ist eine initiale Aufdosierung, bis der Patient ausreichend sediert, jedoch noch gut erweckbar ist. Anschließend wird die Medikation über Tage langsam ausschleichend abgesetzt. Die Behandlung sollte individuell angepasst symptomorientiert erfolgen, da die erforderlichen Dosen von Patient zu Patient erheblich variieren können. Unter den Benzodiazepinen hat sich Lorazepam (Tavor®, Generika) be-

währt, da es keine aktiven Metaboliten bildet, eine geringe Kumulationsneigung, eine kurze Wirkdauer von ca. 4 Stunden und somit eine gute Steuerbarkeit aufweist. Insbesondere bei parenteraler Gabe von Benzodiazepinen oder Clomethiazol (Distraneurin®) sollten die Atemfunktionen regelmäßig kontrolliert werden. Die Wirkung von Benzodiazepinen kann im Falle einer relativen Überdosierung durch die Gabe von Flumazenil (Anexate®) antagonisiert werden.

Unterstützend können eine Reihe von allgemeinen Maßnahmen genutzt wer-

den (freundliche, ruhige Umgebung, Einbeziehung von Familienmitgliedern in die Betreuung, Vermeiden vollständig abgedunkelter Räume, klarer und verständlicher Kommunikationsstil).

## Literatur

Meagher DJ: Delirium: optimising management. Brit Med J 2001; 322: 144–149.

Weitere Literatur auf Anfrage bei den Autoren.

*Dr. med. A. Szegedi,  
Prof. Dr. med. L. G. Schmidt  
Psychiatrische Klinik der Universität  
Mainz  
Untere Zahlbacher Straße 8,  
55131 Mainz*

## FAZIT

Unbehandelte Delirien können den Genesungsprozess erheblich verzögern, den Krankenhausaufenthalt verlängern, Rehabilitationsmaßnahmen erschweren oder sogar tödlich verlaufen. Da Delirien bei 15–20% aller hospitalisierten Patienten auftreten, sollte diesem schwerwiegenden Symptomkomplex besondere Beachtung geschenkt werden. Jede plötzliche psychische Verschlechterung eines Patienten sollte bis zum Beweis des Gegenteils als Delir aufgefasst und behandelt werden. Die Basis der medikamentösen Therapie sind nach wie vor Haloperidol und Benzodiazepine. Stets ist an die Möglichkeit einer Sepsis als Ursache zu denken.

# Hemmt Glucosaminsulfat (Dona®) die Progression der Gonarthrose?

Mit „Arthrose“ (Arthrosis deformans, Osteoarthrose, Osteoarthritis) bezeichnet man eine langsam progrediente, nichtentzündliche, degenerative Veränderung der Knorpel- und Knochenstruktur eines oder mehrerer Gelenke mit zunehmender Gelenkdeformierung. Röntgenologisch zeigt sich unter anderem eine Höhenminderung des Gelenkspaltes im Bereich von 0,06 bis 0,6 mm pro Jahr, die durch einen Knorpelschwund bedingt ist (1). Die im angloamerikanischen Sprachgebrauch gängige Bezeichnung Osteoarthritis beschreibt die Erfahrung, dass ein arthrotisches Gelenk, das den Patienten zum Arzt führt, im Allgemeinen auch eine in der Regel sporadisch auftretende entzündliche Symptomatik zeigt. Man spricht im Deutschen vom Stadium der aktivierten Arthrose. Bei der primären konservativen Behandlung der Arthrose versucht man heute im Wesentlichen, die Beschwerden der Patienten zu lindern; sie erfolgt also symptomatisch als Monotherapie und vor allem als Kombination physikalischer, physiotherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen (2).

Ende Januar 2001 wurde eine prospektive, randomisierte, doppelblind kontrollierte Langzeitstudie mit D-Glucosaminsulfat zur Behandlung der Gonarthrose publiziert (3). Die Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, dass D-Glucosaminsulfat möglicherweise ein „disease modifying drug“ ist. Gemäß Definition der OARSI (OsteoArthritis Research Society International) würde es sich hierbei um einen Arzneistoff handeln, der morphologisch erkennbare Knorpeldefekte beim Menschen klinisch nachweisbar verhindert, die fortschreitende Zerstörung des Gelenkknorpels zumindest verlangsamt oder sogar rückgängig machen kann.

212 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren, die an einer gering bis mäßig ausgeprägten, primären

Gonarthrose litten, nahmen an der vom Hersteller finanzierten Studie teil. Sie bekamen einmal täglich 1500 mg D-Glucosaminsulfat peroral oder Placebo über 3 Jahre. Ein Drittel der Patienten brach die Studie vorzeitig ab. Als primärer Wirksamkeitsparameter für die Progression der Arthrose diente die radiologisch gemessene durchschnittliche mediale Gelenkspaltverengung. Hierzu wurden zu Beginn der Studie sowie nach einem und drei Jahren Röntgenaufnahmen von den Knien der Patienten gemacht, während sie im Stehen mit voll ausgestrecktem Bein ein Gewicht hoben. Die Röntgenbilder wurden digitalisiert und computerunterstützt ausgewertet. Bei den mit Placebo behandelten Patienten nahm die Höhe des Gelenkspaltes um durchschnittlich 0,31 mm ab, während bei den mit D-Glucosaminsulfat behandelten Patienten keine Verringerung festgestellt wurde (95 % Konfidenzintervall 0,01 bis 0,48 mm;  $p = 0,043$ ). Die Symptome wurden mit Hilfe des WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster Universities-Arthrose-Index) beurteilt. Mit diesem Score werden die Schmerzen und die Beweglichkeit erfasst, wobei D-Glucosaminsulfat statistisch signifikant besser abschnitt als Placebo. Die Parameter Schmerz und Bewegungseinschränkung haben sich in der mit dem Arzneistoff behandelten Gruppe nach 3 Jahren gegenüber dem Ausgangsstatus um durchschnittlich 25 % gebessert, unter Placebo dagegen um 10 % verschlechtert. Eine nahezu zeitgleich gestartete, nur in Form eines Abstracts vorliegende Studie aus Prag mit gleichem Design und vom gleichen Hersteller finanziert, kommt zu einem ähnlichen Ergebnis.

Die mit erheblichem Werbeaufwand bekannt gemachte Studie weckt hohe Erwartungen, die jedoch nicht durch die vorliegenden Daten gerechtfertigt werden. Die vorliegende Untersuchung kann nur als eine erste explorative Studie (Pi-

lotstudie, die der Hypothesengewinnung dient) gelten, schon wegen der kleinen Patientenzahlen. Ferner müsste in einer Langzeituntersuchung geprüft werden, inwiefern für die Mehrzahl der Arthrosepatienten diese gering ausgeprägte Wirkung auf den Gelenkspalt klinisch relevant ist, d. h. eine Behinderung und/oder die Indikation für einen operativen Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt. Auch muss unbedingt ein systematischer Messfehler bei der Bestimmung der Höhe des Gelenkspaltes ausgeschlossen werden. So ist es denkbar, dass durch die milde antiphlogistische Wirkung von D-Glucosaminsulfat, die in dieser Studie mit Hilfe des WOMAC-Score erfasst wurde, die Patienten nach 3 Jahren das Kniegelenk besser ausstrecken konnten; durch die veränderte Gelenkstellung wäre jedoch dann radiologisch eine andere Bildebene des Kniegelenkes am Ende der Studie aufgenommen worden als zu Therapiebeginn.

Gemäß Empfehlungen des Herstellers beträgt die Dosierung für Erwachsene dreimal täglich ein bis zwei Dragees mit je 250 mg D-Glucosaminsulfat für einen Zeitraum von maximal sechs Wochen. Dass die vielen Arthrosepatienten, die in den zurückliegenden Jahrzehnten dieses Mittel einnahmen, von der hier beschriebenen möglichen strukturmodifizierenden Wirkung profitiert haben, erscheint aufgrund der vergleichsweise niedrigen und kurzen Dosierung recht unwahrscheinlich.

In der vorliegenden Publikation wird das Ausmaß an Beschwerden der Patienten nur zu Beginn und beim Abschluss der Studie präsentiert. Dieser Zeitausschnitt ist wenig hilfreich, um eine langfristige, symptommodifizierende Wirkung zu beurteilen und die Ergebnisse mit denen aus anderen bereits publizierten Studien zu vergleichen. Interessanterweise lag die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen bei den mit D-Glucosaminsulfat be-

handelten Patienten nicht höher als bei der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Fallzahl dieser Studie ist zu gering, um die Sicherheit einer langfristigen Einnahme dieser Substanz zu beurteilen.

## Literatur

1. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP: Is conventional radiography suitable for evaluation of a disease-modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cart* 1997; 5: 217–226.

2. Steinmeyer J: Pharmacological basis for the therapy of osteoarthritis. In: Grif-

ka J and Ogilvie-Harris DJ (eds): *Osteoarthritis*. Springer, Berlin, 2000: 54–65.

3. Reginster JY, Derolys R, Rovati LC et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–256.

*Priv.-Doz. Dr. Jürgen Steinmeyer  
Orthopädische Klinik der  
Justus-Liebig-Universität  
Paul-Meimberg-Straße 3, 35385 Gießen*

## FAZIT

Die Ergebnisse der vorliegenden explorativen Studie (Pilotstudie), die auf eine mögliche strukturmodifizierende Wirkung von D-Glucosaminsulfat bei der Gonarthrose hindeuten, sind ermutigend, müssen jedoch erst noch durch umfangreichere, als konfirmatorisch zu wertende Untersuchungen bestätigt werden. Die weitere klinische Prüfung von D-Glucosaminsulfat sollte daher konstruktiv-kritisch verfolgt werden. Statements wie „Anbruch einer neuen Ära“ oder „frei von Nebenwirkungen“ sind irreführend für Arzt und Patienten.

## Kann man auch Fälle schwerer Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptorenblockern behandeln?

In drei großen Studien (1, 2, 3) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptorenblockern sich günstig auf die Morbidität und Mortalität auswirkt. Der Effekt dürfte nicht mit einem Einfluss der Betablocker auf die Herzinsuffizienz per se, vielmehr über die antiarrhythmische Wirkung zu erklären sein. In den genannten Studien waren jedoch nur Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Herzinsuffizienz behandelt worden. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob auch Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz von einer Betablockertherapie profitieren.

Deshalb wurden in der COPERNICUS-Studie (4) Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz untersucht. Diese wurde dahingehend definiert, dass bereits in Ruhe oder bei minimaler Belastung Dyspnoe oder Erschöpfung auftreten und eine linksventrikuläre Auswurf-fraktion von <25% bestand. Bei den 1156 Patienten, die mit ansteigenden Dosen Carvedilol (2 x 3,125 bis 12,5 mg täglich) behandelt wurden, waren gegenüber den 1133 Patienten der Placebogruppe die relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 33% signifi-

kant und die Hospitalisationsrate um 9% nicht signifikant gesenkt. 97% waren zusätzlich mit ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, 99% mit Diuretika und 67% mit Digitalis behandelt worden. Die Studie wurde vorzeitig (10,4/12 Monate) abgebrochen. Aus den Ergebnissen könnte man ableiten, dass auch Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden müssen.

Diese Schlussfolgerung wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass Patienten mit nicht normalen Volumenverhältnissen (feuchte Rasselgeräusche, Aszites und mehr als minimale Ödeme), systolischem Blutdruck <85 mmHg, Serumkreatinin >2,8 mg/dl und Veränderung des Körpergewichts um 1,5 kg in den letzten 3 bis 14 Tagen während der Voruntersuchungsphase ausgeschlossen wurden. Ferner ging man von einer Einjahres-Mortalität in der Placebogruppe von 28% aus, in 10,4 Monaten kam es nur zu einer Sterblichkeit von 16,8%. Es ist somit nicht gesichert, dass es sich wirklich um schwerkranke Patienten mit einer Herzinsuffizienz gehandelt hat. Auch macht stutzig, dass in der mit

öffentlichen Mitteln unterstützten BEST-Studie bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion ≤ 35% und einer Placebo-Mortalität von 33,2% in 2 Jahren durch Bucindolol (in Deutschland nicht im Handel) keine signifikante relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität gegenüber Placebo eintrat (5).

## Literatur

1. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–1355.

2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.

3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.

4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651–1658.

5. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1659–1667.

*Prof. Dr. med. K. Wink  
Arzt für Innere Medizin/Kardiologie  
Medizinische Fakultät der  
Universität Freiburg  
Victor-Kretz-Straße 11,  
77723 Gengenbach*

## FAZIT

Aufgrund der Ergebnisse der COPERNICUS-Studie sollte man die Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern nicht auf die schwere Herzinsuffizienz ausdehnen, bevor nicht schärfere Kriterien herausgearbeitet sind, die zeigen, welche dieser Patienten von einer Beta-blockertherapie profitieren.

# Medikamentöse Therapie der Alkoholabhängigkeit – Erste Hinweise auf differenzielle Indikationskriterien bei Ondansetron

Die in den letzten Jahren zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingeführten Substanzen Acamprosat (Campral®, in Deutschland) und Naltrexon (Nemexin®, in vielen anderen Ländern) haben sich trotz mehrfach positiver Wirksamkeitsnachweise im klinischen Alltag kaum durchsetzen können. Ursache für die Ablehnung dieser Medikamentengruppe sind u. a. fehlende differenzielle Indikationskriterien. Die Gesamtheit aller alkoholabhängigen Patienten besteht höchstwahrscheinlich aus mehreren Subtypen, die z. B. durch den Erkrankungsbeginn, depressive Syndrome oder zusätzliche Persönlichkeitsstörungen bestimmt sein können.

Mit der Fragestellung der Differenzialindikation untersuchten amerikanische Autoren 271 Patienten. Überprüft wurde die Wirksamkeit des 5-HT<sub>3</sub>-(Serotonin-) Rezeptor-Antagonisten Ondansetron (Zofran®), in Deutschland als stark wirksames Antiemetikum im Handel. Untersucht wurden die Untergruppen „früher“ Erkrankungsbeginn (vor dem 25. Lebensjahr) versus „später“ Erkrankungsbeginn (nach dem 25. Lebensjahr). Nach einer 1-wöchigen Placebophase erfolgte eine randomisierte Zuteilung in 4 je 11-wöchige Behandlungsarme mit 1 µg/kg Ondansetron (n = 67), 4 µg/kg (n = 77) oder 16 µg/kg Ondansetron (n = 71) und eine Placebogruppe (n = 56). Gemessen an der Dosis von 4–8 mg, die in der zu-

gelassenen Indikation von Ondansetron (Antiemetikum bei Chemotherapie) gegeben wird, sind die genannten Dosen sehr niedrig. Zusätzlich erhielten alle Patienten einmal pro Woche eine suchtspezifische Psychotherapie. Die geprüften Parameter waren u. a. die Gesamttrinkmenge, die Trinkmenge pro Trinktag, Abstinenztage in Prozent oder die Anzahl der abstinenten Tage pro Woche. Das in Deutschland bisher meist verwendete Zielkriterium der konsequenten Alkoholabstinenz wurde nicht untersucht. Zur Kontrolle der Angaben der Patienten zum Alkoholkonsum wurde der biologische Marker CDT (carbohydrate deficient transferrin, Desialotransferrin) bestimmt.

Das Hauptergebnis dieser Studie war, dass Ondansetron für Patienten mit einem frühen Beginn der Erkrankung der Placebobebehandlung überlegen war. Insbesondere die Dosierung 4 µg/kg führte bei dieser Untergruppe zu einer Verbesserung der Kriterien „Anzahl der abstinenten Tage“ und „Höhe der Trinkmengen“ um ca. 40%. Bei Patienten mit einem Krankheitsbeginn nach dem 25. Lebensjahr konnte durch Ondansetron keine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden.

## Literatur

Johnson BA. et al.: Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. JAMA 2000; 284: 1016–1017.

*Priv.-Doz. Dr. med. Götz Mundle  
Oberbergklinik Hornberg  
Oberberg 1, 78132 Hornberg  
Forschungsschwerpunkt  
Suchtforschung der  
Universität Tübingen  
Oslanderstraße 24, 72076 Tübingen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. L. G. Schmidt, Mainz.

## FAZIT

Ondansetron scheint nach ersten Ergebnissen bei Alkoholkranken mit frühem Krankheitsbeginn wirksam zu sein, nicht aber bei Patienten mit spätem Krankheitsbeginn. Die Arbeit zeigt einen ersten Ansatz zum differenziellen Einsatz von Ondansetron in dieser in Deutschland noch nicht zugelassenen Indikation.

# Antiemetikum Apomorphin mit neuer Indikation: Erektile Dysfunktion

Zirka 5 Mio. Männer leiden in Deutschland unter erektiler Dysfunktion, mit z. T. erheblichen Auswirkungen auf Stimmung, Selbstwertgefühl und Partnerschaft. Hilfe kam bisher durch Sildenafil (Viagra®), welches peripher zu einer Relaxation der glatten Muskeln des Corpus cavernosum penis führt und damit zu einer gesteigerten Durchblutung und konsekutiver Erektion.

Seit über 100 Jahren wird Apomorphin benutzt, um Erbrechen z. B. bei Vergiftungen zu induzieren. Als neue Indikation speziell für Männer ist nun die „Erektile Dysfunktion“ hinzugekommen, und seit Juni stehen dafür die Präparate Uprima® und Ixense® in Form von 2 mg- und 3 mg-Sublingualtabletten zur Verfügung.

### Wirkung

Apomorphin wirkt ausschließlich zentral, überwiegend als Agonist am Dopamin-(D<sub>2</sub>-)Rezeptor im Hypothalamus und in der Area postrema.

### Pharmakokinetik

Bei oraler Gabe besitzt es aufgrund des hohen First-pass-Effektes nur ca. 1–2% der Wirkung im Vergleich zur i. v.- oder s. c.-Gabe; daher muss es streng sublingual eingenommen werden. Häufigster Fehler bei der Anwendung: Lutschen in der Bocktasche! C<sub>max</sub> wird nach 40–60 min erreicht, Halbwertszeit nach Einmalgabe ca. 3 Stunden. Bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion soll die Dosis auf 2 mg beschränkt werden. Mögliche Interaktionen sind bisher kaum überprüft.

### Klinische Studien

Publiziert ist eine achtwöchige placebo-kontrollierte Studie an 569 Männern mit erektiler Dysfunktion, mit strengen Ausschlusskriterien, wie z. B. instabile Hypertonie, Multiple Sklerose, starke Raucher u. a.

78% der Männer steigerten die Dosis wegen ungenügendem Ansprechen auf

5–6 mg. Insgesamt wird die Wirksamkeit im Dosisbereich 2–6 mg mit 47,5–53% angegeben, bei einem Placeboeffekt von 34,5%! Ähnliche Ergebnisse zeigte eine placebokontrollierte Cross-over-Studie mit 163 Männern. Bis zu 10% der Anwender setzten das Mittel wegen Nebenwirkungen ab. Die Männer litten unter Übelkeit (30–49% (!)), Erbrechen (13% (!)), Schwindel (2–23%), Schwitzen (1–21%), Müdigkeit (1–17%) und Kopfschmerzen (21%); Blutdruckabfall ca. 7% und stationäre Behandlungen wegen Synkopen 4%.

### Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Als Kontraindikationen gelten bekannte Erkrankungen, bei denen eine sexuelle Aktivität nicht ratsam erscheint, wie z. B. eine schwere Angina pectoris. Alkohol fördert den hypotonen Effekt. Höhere Dosen führen zum Erbrechen.

### Kosten

Die Kosten für die Einzeldosis liegen bei ca. 21,50–23,50 DM; damit sind Uprima® bzw. Ixense® etwa preisgleich mit Viagra® 25–50 mg, wobei allerdings die Tagesdosis von Viagra® noch weiter verdoppelt werden kann.

### Literatur

beim Verfasser

*Dipl.-Chem. Priv.-Doz. Dr. med.*

*Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck*

*Universitäts-Frauenklinik,*

*Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause*

*Schleichstraße 4, 72076 Tübingen*

## FAZIT

Im Vergleich zu dem direkt peripher angreifenden Sildenafil (Viagra®) wirkt Apomorphin (Uprima®, Ixense®) komplexer, ausschließlich zentral und nur unter Voraussetzung gleichzeitiger sexueller Stimuli. In Studien erreichen beide Substanzen aber nur max. 20% bessere Erfolge als Placebo, insofern ist die schlagzeilenträchtige Vermarktung nicht gerechtfertigt. Obwohl unterschiedliche Angriffspunkte bestehen, sollten beide etwa preisgleiche Präparate nur alternativ, nicht kombiniert eingesetzt werden, da sich Nebenwirkungen wie hypotone Effekte addieren dürften und für den kombinierten Einsatz klinische Studien fehlen. Die Anwendung von Apomorphin wird v. a. durch Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Brechreiz und Schwindel begrenzt. Der Einfluss von Rauchen, Alkohol und Komedikation ist unzureichend geprüft. Im Gegensatz zu Sildenafil muss keine Interaktion mit Nitraten befürchtet werden.

## Zoledronat (Zometa®) in der Therapie der Tumor-induzierten Hyperkalzämie

Tumor-induzierte Hyperkalzämie (TIH) ist eine häufige (10–20%), potenziell lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden. Zur Korrektur der TIH werden intravenös applizierte Bisphosphonate eingesetzt, die als Pyrophosphat-Analoga eine Hemmung der Osteoklasten-Aktivität bewirken. Innerhalb der Substanzklasse besitzt das neue Bisphospho-

nat Zoledronat die höchste pharmakologische Potenz, wodurch im Gegensatz zur Standardtherapie mit Pamidronat (Aredia®) die Applikation per Kurzinfusion ermöglicht wird.

In der Behandlung der TIH konnten zwei parallel durchgeführte, kontrollierte randomisierte Studien mit 287 Patienten eine therapeutische Überlegenheit

von 4,0 mg Zoledronat (fünfminütige Kurzinfusion) gegenüber 90,0 mg Pamidronat (zweistündige Infusion) zeigen. Zoledronat bewirkte dabei eine schnellere Normalisierung des Serumkalziums und ein längeres rezidivfreies (normokalzämisches) Intervall. Bei insgesamt guter Verträglichkeit bestand ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Bei Patienten mit osteolytischen Metastasen zeigten sich 2,0–4,0 mg Zoledronat hinsichtlich der Reduzierung skelettbezogener Ereignisse als mindestens genauso effektiv wie 90,0 mg Pamidronat.

Die Vermarktungspreise von Zoledronat sind an die bisherige Standardtherapie angeglichen.

## Literatur

1. Berenson JR, Rosen LS, Howell A et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191–1200.
2. Major P, Lortholary A, Hon J et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558–567.

*Dr. med. C. U. Vogel,  
Prof. Dr. med. M. Wehling  
Institut für Klinische Pharmakologie,  
Klinikum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,  
68135 Mannheim*

## FAZIT

In der Behandlung der Tumor-induzierten Hyperkalzämie bietet Zoledronat (Zometa®) den Vorteil einer kürzeren Infusionszeit bei schnellerem Wirkungseintritt und längerer Wirkdauer. Preis und Verträglichkeit sind dem Pamidronat (Aredia®) vergleichbar.

## Copolymer 1 (Copaxone®) zur Reduktion der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen

Die Multiple Sklerose (MS), deren Ursache nach wie vor noch unbekannt ist, lässt sich in ihrer Autoaggressivität in vielen Fällen hemmen. Durch Immunsuppressiva wie Azathioprin und Beta-Interferone können die Schubraten auf oder um ein Drittel gesenkt und die noch verbliebenen Schübe verkürzt werden. Das trifft allerdings leider nicht auf jeden MS-Erkrankten zu. Auch manche Nebenwirkungen verbieten den Einsatz derartiger Präparate.

Bei Copolymer 1 (Glatirameracetat; Copaxone®) – seit November 2001 in Deutschland zugelassen – handelt es sich um die stochastische Mischung von 4 Aminosäuren (Alanin, Glutamin, Lysin, Tyrosin), über deren tägliche s.c.-Injektionen immerhin schon Erfahrungen über bis zu 17 Jahre maximaler Therapiedauer vorliegen. Ein statistisch signifikanter Effekt auf die Schubfrequenz ist in doppelblinden placebokontrollierten Studien nachgewiesen. Auch eine Verlangsamung der chronisch progredienten Verläufe scheint sich abzuzeichnen. Man vermutet, dass Copolymer 1 proinflammatorische Zytokine supprimiert und rasch hochaffine Moleküle des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse II an antigen-präsentierende Zellen bindet.

Der Vorteil von Copolymer 1 liegt in seiner relativ guten Verträglichkeit, sieht man von lokalen Nebenwirkungen ab. Schwellungen, Rötungen, Juckreiz, Entzündungen oder Verhärtungen können gelegentlich über die gesamte Behandlungsdauer anhalten. Manchmal kann es auch zu flächigen indurierten Hautveränderungen und/oder zu Lymphknotenschwellungen kommen. So genannte sofortige Post-Injektionsreaktionen (Gesichtsrötung, Herzjagen, Angstgefühle) werden versehentlichen i.v.-Injektionen in kleine Hautvenen bei den Selbstbehandlungen angelastet.

Ein Nutzen der Copolymer 1-Therapie wurde auch durch verbesserte Behinderungsgrade – allerdings ohne Bestätigungsuntersuchungen – belegt. Bis jetzt wird empfohlen, diese Substanz möglichst früh bei schubförmigen Verläufen der MS einzusetzen, insbesondere dann, wenn Beta-Interferon nicht vertragen wurde oder ein geringer Behinderungsgrad vorliegt. Abschließend ist auf die gute Wirksamkeit und relativ gute Verträglichkeit von lediglich oral einzunehmendem Azathioprin bei Kranken mit schubweisem Verlauf hinzuweisen (s. a. AVP 4/2000). Dem Verfasser liegen in dieser Hinsicht verlässliche Erfahrungen aus insgesamt etwa 20 Jahren vor. Bisher

ist über das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern unter Azathioprin zudem nichts bekannt geworden, womit bei den anderen Immunsuppressiva leider gerechnet werden muss und über deren Bedeutung und eventuelle negative Auswirkungen noch weitgehend Unklarheit herrscht.

## Literatur

auf Anfrage

*Prof. Dr. med. Wolfgang Firnhaber  
Mangoldweg 25  
64287 Darmstadt*

## FAZIT

Copolymer 1 (Glatirameracetat; Copaxone®) dürfte eine beachtenswerte Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bei MS darstellen. Es sollte möglichst frühzeitig bei schubförmigen Verlaufsformen eingesetzt werden. Es ist die erste Wahl bei Unverträglichkeit oder Versagen anderer Optionen. Das UAW-Profil muss in Zukunft sehr genau beobachtet werden. Die Kosten dürften denen von Interferonen vergleichbar sein.

# Levocetirizin – ein neues H<sub>1</sub>-Antihistaminikum?

## ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Levocetirizin (Xusal®) ist die linksdrehende Form von Cetirizin, einem Präparat, das zuvor als Razemat (z.B. Zyrtec®) verordnet wurde. Es setzt die Reihe der „Innovationen“ fort, die darin bestehen, uns endlich allein die aktive linksdrehende Form anzubieten, nachdem das Patent für das Razemat ausläuft. So geschah es bereits bei Ofloxacin und Omeprazol.

Levocetirizin ist für die Behandlung des Heuschnupfens einschließlich der Augensymptomatik, des ganzjährigen allergischen Schnupfens und der chronischen Nesselsucht zugelassen. Es wird – wen wundert es? – in der halben Dosis wie Cetirizin empfohlen und ist genauso teuer wie die vergleichbare Menge Razemat. Eine Notwendigkeit, diesen Stoff bevorzugt einzusetzen, können wir nicht erkennen.

## Pharmakologische Eigenschaften

Levocetirizin ist ein H<sub>1</sub>-Antihistaminikum. Es blockiert spezielle Bindungsstellen für Histamin und hat eine besonders hohe Affinität zu den H<sub>1</sub>-Rezeptoren. So bindet Levocetirizin 2-mal stärker als Cetirizin, sogar 30-mal stärker als Dextrocetirizin an die H<sub>1</sub>-Rezeptoren und weist gegenüber Cetirizin eine erheblich längere Bindungsdauer auf. Zudem zeigt Levocetirizin eine 500fach höhere Affinität zu H<sub>1</sub>-Rezeptoren als zu anderen Rezeptoren, was die ausgesprochen hohe Selektivität bestätigt. In EKG-Kontrollen wurden keine relevanten Auswirkungen von Levocetirizin auf das QT-Intervall beobachtet.

## Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Levocetirizin wurde in doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Parallelgruppen-Dosiswirkungsstudien nachgewiesen. Levocetirizin erwies sich als ein schnell wirksames und gut verträgliches Antiallergikum, das in der 5-mg-Dosierung ge-

genüber Cetirizin (10 mg) mindestens äquipotent ist. In anderen doppelblinden Studien zu Levocetirizin und den Vergleichssubstanzen Loratadin (10 mg), Fexofenadin (180 mg) und Mizolastin (10 mg) zeigte sich Levocetirizin hinsichtlich Wirksamkeit und Wirkdauer als die effektivste Substanz mit einer Quaddelinhibierung von >95% in einem Zeitraum von 2 bis 12 Stunden. Nach Einzel- und Mehrfach-Einnahmen von Levocetirizin wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Levocetirizin und Placebo hinsichtlich kognitiver oder psychometrischer Tests beobachtet. Die diesbezügliche Wirkung höherer Dosen ist freilich nicht bekannt. Wechselwirkungen mit anderen sedierenden Substanzen sind nicht auszuschließen. Im Gegensatz zu vielen anderen Vergleichspräparaten wird Levocetirizin praktisch nicht über die Leber verstoffwechselt und führt zu keiner Enzyminduktion des Cytochroms P450.

## Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Levocetirizin ist unabhängig von Einzel- oder Mehrfachgaben, wobei die interindividuelle Variabilität gering ist. Levocetirizin wird nach oraler Applikation schnell und umfassend resorbiert (nahezu 100%). Maximale Plasmakonzentrationen werden 0,9 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Steady-State-Plasmaspiegel wird nach 2 Tagen erreicht.

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 6–10 Stunden.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Selten treten Kopfschmerzen, Migräne, Schnupfen, abdominelle Beschwerden, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit und Müdigkeit auf. Bei Kindern unter 30 kg Körpergewicht, Patienten mit Lactoseintoleranz, Galaktosämie oder Glukose-Galaktose-Malabsorption, während Schwangerschaft und Stillzeit sollte Levocetirizin nicht angewendet werden.

## Darreichungsform und Dosierung

Xusal®-Filmtabletten zu 5 mg Levocetirizin

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit Flüssigkeit einmal tgl. eingenommen werden. Die Einnahme kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die empfohlene Tagesdosis für Kinder über 30 kg Körpergewicht und Erwachsene beträgt 5 mg.

*Dr. med. Jana Glock,  
Prof. Dr. Dr. med. W. Kirch  
Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
Klinische Pharmakologie und Therapie  
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden*

# Sirolimus (Rapamycin) – neue Hoffnung in der Transplantation?

Akute Abstoßungen nach Transplantationen sind sehr selten geworden. Das Einjahres-Transplantatüberleben liegt bei über 90%. Weitere Verbesserungen sind hier sicherlich nur in geringem Umfang möglich. Probleme bereiten jedoch nach wie vor chronische Abstoßungsreaktionen. Ciclosporin und Tacrolimus (FK 506), beides Calcineurin-Inhibitoren, sind der Goldstandard

der immunsuppressiven Therapie. Beide sind jedoch nephrotoxisch. Es wird daher immer wieder nach Alternativen für die Immunsuppression gesucht, da man so hofft, das Langzeittransplantatüberleben zu verbessern.

Sirolimus (Rapamycin; Rapamune®) ist ein Makrolid, das zu einer Hemmung der zweiten Phase der T-Zell-Teilung führt

und damit einen anderen, neuen Ansatzpunkt hat. Nach den bisherigen Studien ist der Einsatz bei vermuteter Nephrotoxizität als Alternative zu den Calcineurin-Inhibitoren gerechtfertigt. Hier steht Sirolimus in Konkurrenz zu Mycophenolatmofetil (CellCept®). Ebenso kann das Medikament bei therapieresistenten Abstoßungen eingesetzt werden.

## Literatur

Saunders RN et al: Rapamycin in transplantation: A review of the evidence. *Kidney Int* 2001; 59: 3–16.

*Dr. med. Michael Zieschang  
DialyseCentrum Alicepark  
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt*

## FAZIT

Sirolimus könnte einen neuen Weg in der Vermeidung chronischer Abstoßungen aufzeigen. Es kann aber erst nach Ablauf der begonnenen Langzeitstudien gesagt werden, ob diese Hoffnung berechtigt ist. Die ersten vorläufigen Studienergebnisse sind ermutigend.

# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## Medikamenten-induzierte Diarrhö

### Einleitung und Definition

Durchfall ist eine häufige unerwünschte Wirkung von Medikamenten. Die Diarrhö ist allgemein definiert als Zunahme der Stuhlgangsfrequenz (> 3/d) und/oder der Stuhlmenge (> 200 g/d) bei Konsistenzverminderung (Stuhlwassergehalt > 85%). Hierbei unterscheidet man grundsätzlich zwischen akut, nach Anwendung des betreffenden Medikamentes und chronisch, d.h. erst nach 3–4 Wochen unter oder nach Einnahme des Medikamentes einsetzender Diarrhö.

### Pathophysiologie

Medikamenten-induzierte Diarrhöen werden häufig durch zwei grundlegende Mechanismen erzeugt:

1. Veränderung der gastrointestinalen Motilität mit Beschleunigung der Darmpassage (z.B. Makrolide, Colchicin),
2. Vermehrung des intraluminalen Flüssigkeitsvolumens im Darm.

Dabei stehen folgende Mechanismen im Mittelpunkt:

- Aktive Flüssigkeitssekretion der Schleimhaut (sekretorische Diarrhö, z.B. Calcitonin, NSAR etc.)

- Osmotische Diarrhö durch nicht resorbierbare Substanzen (z.B. Magnesium-haltige Medikamente wie Antazida, Acarbose)
- Verminderte Resorption des Lumeninhaltes im Sinne einer malabsortiven Diarrhö (z.B. Aminoglykoside)
- Strukturelle Schädigung der Schleimhaut (z.B. NSAR-Kolopathie, pseudomembranöse/antibiotikaassoziierte Kolitis etc.)

### Diagnosesicherung

Im Mittelpunkt der Diagnosesicherung steht die ausführliche Anamnese des Patienten unter Erfassung aller Medikamente. Das weitere diagnostische Vorgehen hängt dann von der Schwere der Diarrhö und der Beeinträchtigung des Patienten ab. Eine Basisdiagnostik umfasst neben der körperlichen Untersuchung die Bestimmung eines Basislabors (Elektrolyte, Blutbild, Leberwerte, Entzündungsparameter) und die Entnahme von Stuhlproben, um eine mögliche infektiöse Genese der Diarrhö auszuschließen. Wenn Patienten Antibiotika einnehmen oder eine antibiotische Therapie zurückliegt, sollte zusätzlich auf *Clostridium difficile* und seine Toxine A und B getestet werden. Bei chronischer Diarrhö ist häufig eine en-

doskopische Diagnostik einschließlich Biopsien notwendig.

### Therapie und Prophylaxe

Bevor eine Therapie mit einem Medikament begonnen wird, sollte anhand einer ausführlichen Anamnese des Patienten nach möglichen Medikamentenallergien und Unverträglichkeiten gefahndet werden. Die Dosis des Medikamentes wird dem Alter sowie der Leber- und Nierenfunktion angepasst. Medikamenten-induzierte Diarrhöen können häufig durch Medikamenteneinnahme zu den Mahlzeiten verhindert oder minimiert werden.

Wenn sich bei einem Patienten eine akute Diarrhö durch Medikamenteneinnahme manifestiert, so kommt es häufig zu einer spontanen Heilung bzw. Besserung der Symptomatik, sobald das Medikament abgesetzt oder eine Dosisreduktion vorgenommen werden.

Die Therapie der Diarrhö ist symptomatisch. Hierbei stehen je nach Schwere des Krankheitsbildes eine orale bzw. parenterale Flüssigkeitssubstitution im Vordergrund einschließlich Korrektur möglicher Elektrolytentgleisungen. Bei schweren Diarrhöen sind Antidiarrhoika wie z.B. Loperamid notwendig. Die Rote Liste führt unter Antidiarrhoika eine

Tabelle 1: Pathomechanismen mit Beispielen einer medikamenteninduzierten Diarrhö

Zugrunde liegender Pathomechanismus der Diarrhö	Medikamentengruppen (Beispiele)
Osmotisch	Magnesiumhaltige Medikamente, Acarbose
Sekretorisch	Biguanide, Calcitonin, Colchicin
Gesteigerte Motilität	Makrolide
Exsudativ	CSE-Hemmer, Ticlopidin, NSAR
Malabsorptiv	Aminoglykoside
Mikrobiologisch durch überwuchernde Keime	Antibiotika, NSAR, Immunsuppressiva
Histologisch im Sinne einer Kolitis	NSAR (Kollagen), Carbamazepin (lymphozytär)

Reihe von Präparaten auf, die Kohle, Pectine u.a. enthalten. Ein Wirksamkeitsnachweis dieser Präparate steht aus.

### Pseudomembranöse Kolitis: eine Sonderform

Antibiotische Therapien sind für 25% aller medikamenteninduzierten Diarrhöen verantwortlich. Dabei stellt die pseudomembranöse Kolitis (PMC) als seltene, aber ernst zu nehmende und schwere Nebenwirkung einer antibiotischen Therapie eine Sonderform dar. Überwiegend Aminopenicilline (35% aller Fälle), Cephalosporine (30%) und Lincosamide (15%) verursachen eine Überwucherung der Schleimhaut mit *Clostridium difficile*, deren Toxine A und

B die zum Teil profusen Diarrhöen induzieren. Dabei treten die Symptome typischerweise 5 bis 10 Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie auf. Zusätzlich zu den Diarrhöen finden sich häufig abdominelle, krampfartige Schmerzen, Fieber und ein reduzierter Allgemeinzustand des Patienten.

Neben der o.g. Basistherapie bei Diarrhö besteht die Therapie der PMC in der Gabe von Metronidazol (4 x 250 mg p.o. tgl.) oder Vancomycin (4 x 125 mg bis 500 mg p.o. (nicht i.v.!) tgl.). Typischerweise zeigt die PMC eine hohe Rezidivrate von 20% bei nicht konsequenter und/oder nicht ausreichend langer Behandlung sowie bei Reexposition mit der Antibiotikagruppe.

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

### FAZIT

Diarrhö ist eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen von Medikamenten mit unterschiedlichen Pathomechanismen. Neben der Reduktion oder dem Absetzen des Medikamentes steht eine symptomatische Therapie im Vordergrund. Die pseudomembranöse Kolitis stellt eine seltene, aber ernst zu nehmende Sonderform dar, die zusätzlich mit Metronidazol und/oder Vancomycin behandelt wird.

## Vorsicht vor Phenylpropanolamin-haltigen Arzneimitteln

Bei Phenylpropanolamin (PPA) handelt es sich um eine sympathomimetisch wirksame Substanz, die in „Grippemitteln“ zur Abschwellung der Schleimhäute enthalten ist. Darüber hinaus findet sich Phenylpropanolamin auch in Appetitzüglern. Für beide Indikationen fehlen überzeugende Wirkungsbelege.

Seit 1979 wurden mehr als 30 Kasuistiken publiziert, die das Auftreten von intrakraniellen Hämorrhagien nach der Einnahme von Phenylpropanolamin beschreiben. Insbesondere Frauen im Alter von 17 bis 45 Jahren waren betroffen. Oft traten die Insulte bereits nach

der ersten Einnahme eines Phenylpropanolamin-haltigen Medikamentes auf. Zwischen 1969 und 1991 gingen bei der Food and Drug Administration (FDA) 22 Berichte über einen hämorrhagischen Apoplex in Zusammenhang mit der Einnahme von Phenylpropanolamin ein, davon bei 16 Patienten nach Appetitzüglern und bei 6 Patienten nach Erkältungsmitteln.

Vor diesem Hintergrund haben 1992 mehrere Kliniken in den USA und die FDA in Kooperation mit den Herstellern von Phenylpropanolamin-haltigen Arzneimitteln das „Hemorrhagic Stroke

Project“ initiiert, um den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Phenylpropanolamin und dem Auftreten eines hämorrhagischen Insultes in einer Fall-Kontroll-Studie zu untersuchen (1). In diese prospektive Studie wurden 702 männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 49 Jahren aufgenommen. Der Studieneinschluss der Patienten erfolgte, wenn bis 30 Tage vor der Studienaufnahme eine Subarachnoidalblutung oder intrazerebrale Blutung nachgewiesen werden konnten. Jedem Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zwei hinsichtlich Geschlecht, Rasse und Alter passende Kontrollpersonen

zugeordnet, sodass sich insgesamt 1376 Personen in der Kontrollgruppe befanden. Die anamnestischen Angaben wurden mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens erfasst.

Zu der Patientengruppe gehörten signifikant häufiger Schwarzsamerikaner (21 % vs. 17 % in der Kontrollgruppe) mit einem schlechteren Bildungsstand, die öfter über eine positive Anamnese für arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese für hämorrhagischen Insult und Cocaingebrauch berichteten. Zigaretten-, Coffein- und Alkoholkonsum waren höher; NSAID wurden jedoch seltener eingenommen. Ovulationshemmer wurden in beiden Gruppen gleich häufig benutzt.

Aufgrund der statistischen Auswertung stellt die Einnahme von Phenylpropanolamin-haltigen *Appetitzüglern* für Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für einen hämorrhagischen Apoplex dar. Die erste Einnahme eines *Grippemittels*, das PPA enthält, scheint das Risiko der Patientinnen für eine Blutungskomplikation ebenfalls zu erhöhen, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. In der Gruppe der männlichen Patienten liegt kein erhöhtes Risiko für eine zerebrale Blutungskomplikation unter Phenylpropanolamin-haltigen *Erkältungsmitteln* vor. Eine Aussage über die negative Auswirkung von PPA-haltigen *Appetitzüglern* war bei den männlichen Studienteilnehmern nicht möglich, da kein Proband Appetitzügler eingenommen hatte. Für eine Dosis über 75 mg PPA pro Tag ließ sich ein höheres relatives Risiko als für eine tägliche Dosis unter 75 mg er rechnen.

Die FDA unternimmt derzeit aufgrund der Studienergebnisse Schritte, die Zulassung von Phenylpropanolamin als Bestandteil von Arzneimitteln aufzuheben. Entsprechende Bemühungen laufen auch seitens deutscher Behörden. Die pharmazeutische Industrie wurde aufgefordert, sowohl verschreibungspflichtige als auch frei erhältliche Arzneimittel mit PPA vom Markt zu nehmen. Gleichzeitig empfiehlt die FDA den Verbrauchern trotz des sehr geringen Risikos für einen hämorrhagischen Insult, auf Me-

dikamente mit Phenylpropanolamin zu verzichten und auf Alternativpräparate zurückzugreifen (3, 4, 5).

In einem Editorial (2) wird hochgerechnet, dass in den USA 200 bis 400 apoplektische Insulte jährlich im Zusammenhang mit der Einnahme von Phenylpropanolamin auftreten. Die Tatsache, dass spontane Subarachnoidalblutungen auch bei Menschen im jungen und mittleren Alter – und nicht einmal selten – beobachtet werden können, wird dabei berücksichtigt. Da für PPA-haltige Erkältungsmittel alternative Medikamente zur Verfügung stehen und aus ethischen Gründen weitere Studien nicht zulässig sind, um das tatsächliche gesundheitliche Risiko von PPA zu überprüfen, halten wir die Maßnahmen der FDA für gerechtfertigt.

Die Recherche am deutschen Arzneimittelmarkt (Rote Liste 2001, Fachinformationen) ergab 6 Phenylpropanolamin-haltige *Grippemittel* (Basoplex® Erkältungs-Kapseln, Contac 700 Kapseln, Contac H Kapseln, Rhinopront® Saft, Rhinotussal® Saft, Wick® DayMed Erkältungs-Kapseln) und einen *Appetitzügler* (Recatol® mono Retardkapseln).

Von den Herstellern werden Tageshöchst Dosen von 50 mg (Recatol®, Rhinopront® Saft) bzw. 100 mg (Basoplex® Erkältungs-Kapseln, Contac 700 Kapseln, Contac H Kapseln, Wick® DayMed Erkältungs-Kapseln) empfohlen.

## Literatur

1. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al.: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826–1832.
2. Fleming GA: The FDA Regulation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1886–1887.
3. Food and Drug Administration: Science Background. Safety of Phenylpropanolamine. FDA/Center for Drug Evaluation and Research, November 6, 2000.
4. Food and Drug Administration: Phenylpropanolamine (PPA) Informa-

tion Page. FDA/Center for Drug Evaluation and Research, February 5, 2001.

5. Food and Drug Administration – Public Health Advisory Subject: Safety of Phenylpropanolamine. FDA/Center for Drug Evaluation and Research, November 6, 2000.

6. Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.): Rote Liste 2001. ECV, Aulendorf.

7. BPI Service GmbH (Hrsg.): Fachinformationsservice Deutschland 2001/1. CD-Version.

*Dr. med. G. M. Böhmer,  
Prof. Dr. med. C. H. Gleiter  
Universitätsklinikum Tübingen  
Abteilung Klinische Pharmakologie,  
Otfried-Müller-Straße 10,  
72076 Tübingen*

## FAZIT

Phenylpropanolamin-haltige Arzneimittel sollten nicht verordnet werden, da der wohl begründete Verdacht besteht, dass diese Substanz insbesondere bei Frauen in der Altersgruppe unter 50 Jahren zu Schlaganfällen führen kann. Für Appetitzügler, die PPA enthalten, ergibt sich aufgrund der Ergebnisse des Hemorrhagic Stroke Project ein weiteres Argument für einen Verzicht.

# Folsäureantagonisten während der Schwangerschaft und Missbildungen

Ein Mangel an Folsäure während der Schwangerschaft ist assoziiert mit einer Reihe von angeborenen Missbildungen wie Neuralrohrdefekten, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Missbildungen der ableitenden Harnwege. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die Substitution mit Vitaminen vor und während der Schwangerschaft das Risiko dieser Missbildungen reduziert. Bisher war allerdings nicht eindeutig belegt, dass dies auf die Substitution von Folsäure zurückzuführen ist, da die meisten in Studien untersuchten Präparate bis zu 15 Vitamine und Mineralien enthalten.

In den Vereinigten Staaten besteht seit 1976 ein prospektives Register, durch das in zwei großen amerikanischen Städten und einer kanadischen Stadt alle Kinder mit Missbildungen erfasst und durch umfangreiche Interviews mit den Müttern die Einnahme von Medikamenten und die Vitaminsubstitution erfragt werden. Auf diese Weise konnten 3870 Kinder mit angeborenem Herzfehler, 1962 Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und 1100 Kinder mit Missbildungen der ableitenden Harnwege identifiziert werden. Als Kontrolle dienten 8387 Kinder mit anderen angeborenen Missbildungen, bei denen ein Vitaminmangel keine Rolle spielte. Erfasst wurden alle Mütter, die unmittelbar vor und während der Schwangerschaft Folsäureantagonisten, wie z.B. Trimethoprim, Triamteren, Sulfasalazin sowie einige Antiepileptika (s. auch Tabelle 1), einnahmen.

Das relative Risiko für Missbildungen war bei Müttern, die Folsäureantagonisten erhalten hatten, erhöht. Es betrug 3,4 für kardiovaskuläre Missbildungen und 2,6 für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Das Risiko war besonders hoch bei der Einnahme von Antiepileptika. Wurden die Medikamente im 2. und 3. Monat der Schwangerschaft eingenommen, bestand das höchste Risiko.

Tabelle 1: Folsäureantagonisten (Auswahl)

- Carbamazepin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Primidon
- Sulfasalazin
- Triamteren
- Trimethoprim
- Valproinsäure

## Literatur

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–1614.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener  
Universitätsklinik und Poliklinik für  
Neurologie  
Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

## FAZIT

Der Einsatz von Folsäureantagonisten während der Konzeption und der Schwangerschaft sollte soweit wie möglich vermieden werden. Die Substitution mit Folsäure verringert das Missbildungsrisiko bei den Antibiotika, nicht aber bei den Antiepileptika.

## Wie teratogen sind Antikonvulsiva?

In Standardlehrbüchern der Neurologie (z. B. Adams, Victor, Ropper: *Principles of Neurology*, 1997) wird empfohlen, die antikonvulsive Therapie bei schwangeren Frauen mit Epilepsie fortzuführen, da das Risiko möglicher epileptischer Anfälle größer sei als das teratogene Risiko einer antikonvulsiven Therapie. Da diese Frage aber keinesfalls geklärt ist, wurde die im Folgenden referierte Studie (1) konzipiert.

128.049 schwangere Frauen wurden hinsichtlich der Einnahme von Antikonvulsiva und dem Bestehen einer Epilepsie befragt. Aus dieser Stichprobe wurden 3 Gruppen gebildet:

1. Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft Antikonvulsiva einnahmen (n = 316),
2. Kinder von Müttern mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte; ohne Antikonvulsiva (n = 98) und
3. eine Kontrollgruppe mit Kindern von antikonvulsivfreien Müttern ohne Epilepsie (n = 508).

Alle eingeschlossenen Kinder wurden von Prüfarzten körperlich untersucht, wobei die Ärzte keine Information darüber hatten, welcher der o. g. Gruppen die Kinder zugeordnet waren.

Die Untersuchung ergab, dass Kinder, die vorgeburtlich nur *einer* antikonvulsiven Substanz ausgesetzt waren, ein deutlich erhöhtes Missbildungsrisiko hatten (relatives Risiko (odds ratio): 2,8). Bei Kindern, die vorgeburtlich *zwei oder mehreren* antikonvulsiven Substanzen ausgesetzt waren, lag das relative Risiko bei 4,2. Kinder von *antikonvulsivfreien* Müttern mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte hatten gegenüber der Kontrollgruppe kein erhöhtes Risiko.

Das höchste relative Risiko zeigte Phenobarbital (3.9), gefolgt von Phenytoin

(2.8) und Carbamazepin (1.7). Weiterführende Aussagen über die spezifische Teratogenität der einzelnen Antikonvulsiva können nicht gemacht werden, da die Zahlen zu klein sind.

Dieser Artikel erscheint in stark gekürzter Fassung. Die vollständige Version kann auf der AkdÄ-Homepage [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abgerufen oder über die Geschäftsstelle angefordert werden.

## Literatur

1. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al.: The teratogenicity of anticonvulsant

drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1132–1138.

*Dr. med. Ferenc Tracik,  
Prof. Dr. med. Göran Hajak  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie der  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 84,  
93053 Regensburg*

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

## FAZIT

Das Vorliegen einer Epilepsie allein bietet kein erhöhtes Missbildungsrisiko. Die Gabe eines Antikonvulsivums in der Schwangerschaft führt zu einem fast dreifach erhöhten Risiko. Werden zwei oder mehrere antikonvulsive Substanzen kombiniert, erhöht sich das Risiko auf etwa das Vierfache.

# Eine unendliche Geschichte: Lebensbedrohliche Hyperkaliämien durch ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika

Aldosteronantagonisten wurden früher häufig in der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Bei einer Behandlung mit ACE-Hemmern ist jedoch die zusätzliche Gabe von kaliumsparenden Diuretika gefährlich, dies insbesondere dann, wenn eine begleitende Niereninsuffizienz vorliegt. Damit waren Aldosteronantagonisten in dieser Indikation praktisch von der Bildfläche verschwunden, da nahezu jeder Patient mit einer Herzinsuffizienz auf einen ACE-Hemmer eingestellt wurde.

Nach der RALES-Studie (1) wurde die Gabe von Spironolacton *zusätzlich* zu einem ACE-Hemmer wieder diskutiert, da hier eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität (bis 30%) gezeigt werden konnte. Vergessen wird dabei oft, dass folgende Ausschlusskriterien für diese Studie vorlagen: Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,5 mg/dl bei einem mittleren Patientenalter von 65 Jahren) und Kaliumwert über 5 mval/l vor Studienbeginn. Außerdem wurde Spironolacton in einer mittleren (subdiuretischen) Dosis von nur 25 mg/die verabreicht. Aus einer Voruntersuchung zur RALES-Studie (2) ist bekannt, dass höhere Dosen von Spironolacton das Hyperkaliämierisiko vervielfachen können.

Schepkens et al. (3) berichten jetzt über 25 (!) Patienten mit lebensbedrohlicher

Hyperkaliämie. Von 262 Patienten, die einer Notaufnahme aus verschiedenen Gründen zugewiesen wurden und die die Kombination ACE-Hemmer/Spironolacton einnahmen, hatten knapp 10% einen Serumkaliumwert über 6 mval/l. Der mittlere Kaliumwert bei Aufnahme lag bei 7,7 ( $\pm 0,7$ ) mval/l, das Serumkreatinin bei 3,8 ( $\pm 1,8$ ) mval/l. Die letzten vor dieser Aufnahme gemessenen Kreatininwerte betragen im Mittel 1,9 mg/dl; dies entspricht bei dem Durchschnittsalter der Patienten von 74 Jahren für einen 70 kg-Mann einer glomerulären Filtrationsrate von 33 ml/min, bei einer 60 kg schweren Frau von nur 24 ml/min. Hauptursachen für die akute Nierenfunktionsverschlechterung waren Exsikkose (n = 12) und Verschlechterung der Herzinsuffizienz (n = 9). Die mittlere gegebene Spironolactondosis betrug 57  $\pm$  32 mg/die. Der Beginn dieser Therapie lag im Mittel 25  $\pm$  11 Monate zurück. Darüber hinaus wurden noch zwölf Patienten zusätzlich mit anderen kaliumsparenden Medikamenten behandelt. Ein Monat nach der Hyperkaliämie hatte sich die Nierenfunktion wieder auf einen mittleren Kreatininwert von 2,1 mg/dl erholt. Zwei Patienten verstarben, zwei weitere mussten reanimiert werden, überlebten aber. Eine Hämodialyse wurde bei 17 Patienten durchgeführt, bei zwei Patienten blieb diese dauerhaft nötig.

Die meisten Patienten waren einen relativ langen Zeitraum stabil mit einer Kombination ACE-Hemmer und Spironolacton eingestellt. Kamen jedoch weitere Faktoren wie Exsikkose bei Erbrechen, Durchfällen bzw. Fieber oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz hinzu, kippte das labile Gleichgewicht.

## Literatur

1. Pitt B et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.

2. Pitt B et al: Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure: The randomized aldactone evaluation study (RALES). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902–907.

3. Schepkens H et al: Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: An analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438–441.

*Dr. med. Michael Zieschang  
Dialysezentrum Alicepark  
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt*

## FAZIT

Eine Kombinationstherapie von Spiro-nolacton mit ACE-Hemmern sollte, wenn überhaupt, nur in Ausnahmefällen gut begründet und dokumentiert durchgeführt werden. Kommt es zu einer tödlichen Hyperkaliämie, dürfte die Situation des Arztes vor Gericht fast aussichtslos sein. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit (auch leichter) Niereninsuffizienz, höherem Alter, Diabetes, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder Risiko einer Exsikkose

geboten. Eine tägliche Dosis von 25 mg Spironolacton sollte dabei nicht überschritten werden. Engmaschige Elektrolyt- und Kreatininkontrollen sind angezeigt, insbesondere wenn sich der Zustand des Patienten aus irgendeinem Grund verschlechtert. Eine Kombination mit weiteren kaliumsparenden Substanzen oder Medikamenten, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern können, wie z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika, muss vermieden werden.

Thromboembolien beobachtet.

Tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien in dieser Studie können nicht dadurch erklärt werden, dass Neuroleptika sedierend wirken und zur Immobilität führen. Da die Studie nur Patienten im Alter unter 60 Jahren berücksichtigte, können Begleiterkrankungen, die üblicherweise das Thromboembolie-Risiko erhöhen, weitgehend ausgeschlossen werden. Ob atypische Neuroleptika tatsächlich kein erhöhtes Thromboembolie-Risiko haben, kann angesichts der relativ geringen Patientenzahlen zum Zeitpunkt der Erfassung für diese Studie noch nicht abgesehen werden.

## Weniger venöse Thromboembolien durch atypische Neuroleptika?

Die Einführung der modernen atypischen Neuroleptika und die in diesem Zusammenhang durchgeführten klinischen Studien haben wieder ein erhöhtes Interesse an den Nebenwirkungen von klassischen Neuroleptika geweckt. Schon in der Vergangenheit gab es immer wieder Hinweise darauf, dass die

berücksichtigte Männer und Frauen im Alter unter 60 Jahren, die im Jahr 1998 ein konventionelles oder atypisches Neuroleptikum erhielten. Aus einer Gesamtzahl von 29.952 Personen wurden 42 Individuen identifiziert, die eine venöse Thromboembolie erlitten hatten. Patienten mit Begleiterkrankungen, die

### Literatur

Zornberg GL, Jick H: Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1219–1223.

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

Tabelle 1: Neuroleptika (Auswahl)

Art des Neuroleptikums	Wirkstoff	Handelsname
Hochpotent	Haloperidol Fluphenazin	Haldol®, Generika Dapotum® Lyogen®, Lyorogen®, Omca®
Niederpotent	Chlorpromazin Thioridazin	Propaphenin® Melleril®
Atypisch	Clozapin Olanzapin	Leponex®, Elcrit®, Generika Zyprexa®

klassischen Phenothiazine zu tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien führen könnten. Ein Teil dieser tödlichen Lungenembolien wurde erst bei Autopsien entdeckt. Die Autoren untersuchten daher an einer Fall-Kontrollstudie, ob die klassischen Neuroleptika zu venösen Thromboembolien führen. Sie griffen auf eine Datenbank des englischen Gesundheitssystems zurück, in der 3 Millionen Patienten, die bei Allgemeinmedizinern in Großbritannien registriert sind, erfasst wurden. Man

zu Thromboembolien disponieren, wurden ausgeschlossen. Die 42 Individuen mit „idiopathischen“ venösen Thromboembolien wurden mit 172 gematchten Kontrollen verglichen. Die odds ratio für eine venöse Thromboembolie betrug 7,1 für Patienten, die unter Neuroleptika standen. Das Risiko war mit einer odds ratio von 24,1 für niederpotente Neuroleptika wie Chlorpromazin und Thioridazin höher als für hochpotente Neuroleptika. Unter der Einnahme atypischer Neuroleptika wurden keine venösen

## FAZIT

Unter Neuroleptika-Therapie besteht ein ca. um das Siebenfache erhöhtes Risiko, an „idiopathischen“ Thromboembolien zu erkranken. Hochpotente Neuroleptika sind weniger gefährlich als niederpotente. Nach ersten Hinweisen könnte dieses Risiko bei atypischen Neuroleptika geringer sein, doch müssten zur Sicherung dieser Behauptung Vergleichsstudien vorgelegt werden.

# Risiko unerwünschter Ereignisse bei Geburten und Fehlgeburten im Zusammenhang mit der Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) gehören zu den häufig verschriebenen Arzneistoffgruppen bei schwangeren Frauen. Ob mit ihrer Einnahme ein höheres Risiko für das Auftreten von angeborenen Missbildungen oder Fehlgeburten verbunden ist, wird kontrovers diskutiert. Nielsen et al. untersuchten diese Fragen anhand einer Kohortenstudie und einer Fallkontrollstudie. In der Kohortenstudie waren die Hauptzielparameter das Auftreten von angeborenen Missbildungen (1), von Untergewicht bei Geburt (2) und von Frühgeburten (3). Bei der Fallkontrollstudie wurde nur das Auftreten von Fehlgeburten (4) untersucht. Eingeschlossen wurden Frauen des dänischen Nord-Jütland, die zwischen 1991 und 1998 eine Lebend- oder Totgeburt nach der 28. Schwangerschaftswoche oder eine Fehlgeburt hatten. Die Daten entstammten dem dänischen Geburtenregister oder dem Krankenhausregister der Provinz.

In dieser Kohortenstudie hatten 1462 schwangere Frauen eine Verschreibung von NSAIDs innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen vor Empfängnis bis zum Geburtstermin erhalten gegenüber 17259 Schwangeren ohne eine Medikation. Das Risiko für (1), (2) und (3), angegeben als odds ratios (95 % Konfidenzintervall; CI) lag bei 1.27 (95 % CI 0.93; 1.75), 0.79 (0.45; 1.38) und 1.05 (0.80; 1.39).

In der Fallkontrollstudie wurden 4268 Frauen, die erstmalig eine Fehlgeburt erlitten hatten, mit 29750 erstgebärenden Frauen ohne Fehlgeburten verglichen. In der Gruppe der Frauen mit Fehlgeburten hatten 63 NSAIDs eingenommen, bei den Frauen ohne Fehlgeburten 318 Personen. Das bedeutet, dass die Einnahme von NSAIDs mit einem höheren Risiko an Fehlgeburten verbunden ist (odds ratio 6.99; 95 % CI 2.75; 17.7).

Diese Studien repräsentieren die bislang größten Untersuchungen zu diesen Fragestellungen. Der sich daraus ergebende Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAIDs und dem Auftreten von Fehlgeburten ist bedeutend. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Aussagekraft der vorliegenden Kohorten- und Fallkontrollstudie begrenzt ist, da sie nicht geblindet und nicht prospektiv durchgeführt wurden und mögliche, bislang nicht bekannte Störgrößen unberücksichtigt lassen. So schließen die Autoren auch folgerichtig, dass ihre Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt werden müssen.

Vor dem Hintergrund des methodischen Spektrums an Studien, die zum Thema Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft durchgeführt werden können, stellen die Ergebnisse der Kohorten- bzw. Fallkontrollstudie von Nielsen et al. mit insgesamt 52739 Frauen einen hervorragenden Ausgangspunkt dar. Zukünftige Studien müssen jetzt einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAIDs und dem Auftreten von Fehlgeburten klären. In zukünftigen Studien sollte allerdings auch beachtet werden, dass viele NSAIDs, wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen, in niedrigen Dosierungen nicht der Verschreibungspflicht unterliegen und daher ihre Einnahme in diesen Datenbanken auch nicht erfasst wird.

## Literatur

Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L: Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Brit Med J* 2001; 233: 266–270.

*Dr. med. Stephanie Læer,  
Prof. Dr. med. Hasso Scholz  
Institut für Experimentelle und  
Klinische Pharmakologie und Toxikologie,  
Abteilung für Pharmakologie,  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. H. Meden, Rotenburg/Wümme.

## FAZIT

Nach der vorliegenden Studie besteht eine Verbindung zwischen der Einnahme von NSAIDs und Fehlgeburten. Die Untersuchung kann aber nichts darüber aussagen, ob die Schmerzmittel Ursache der Fehlgeburten sein könnten. Sie zeigt außerdem keinerlei Verbindung zwischen NSAIDs und Frühgeburten, geringem Geburtsgewicht oder Missbildungen.

## Ischämische Kolitis unter Meloxicam

Es wird ein Patient beschrieben, der 10 Tage nach der Einnahme von 15 mg Meloxicam (Mobec®) pro Tag wegen einer Osteoarthritis eine endoskopisch und histologisch bestätigte ischämische

Kolitis entwickelte, die 1 Woche nach dem Absetzen verschwand.

Garcia B et al. *Lancet* 2001; 357: 690.

Hö

# Gastrointestinale Blutungen unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS)

Weltweit werden jährlich 50 Milliarden ASS-Tabletten konsumiert. Die Therapie mit niedrig dosiertem ASS reduziert das relative Risiko für Schlaganfälle, Myokardinfarkte und vaskuläre Todesfälle um 15–25% (3). Es ist aber unbestritten, dass ASS selbst in Dosierungen unter 100 mg/d als unerwünschte Wirkung gastroduodenale Schleimhautschädigungen verursacht (1). Der Einfluss von Dosierung und Formulierung von ASS auf die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen ist umstritten.

Kürzlich wurde im British Medical Journal eine Metaanalyse von 24 randomisierten kontrollierten Studien veröffentlicht (2). Die Ergebnisse zeigten unter niedrig dosierter ASS-Therapie (50–162,5 mg/d) einen signifikanten Anstieg der Inzidenz gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Placebo. Dosisreduktion oder Formulierung beeinflussen das Blutungsrisiko nicht. Eine dänische Studie, in der 27.694 Patienten mit Low-dose-ASS-Therapie untersucht wurden (5), bestätigte diese Ergebnisse. Da die Aussagekraft von Metaanalysen und Kohortenstudien eingeschränkt ist (6), muss insbesondere die postulierte fehlende Dosisabhängigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen (2) durch kontrollierte prospektive klinische Studien gesichert werden. Es wäre bemerkenswert, wenn die Regel „dosis facit venenum“ ausgerechnet bei Acetylsalicylsäure nicht stimmen sollte. Bisher gibt es jedoch keinen Beweis dafür, dass die Dosisreduktion über ein weites Spektrum von 50–1500 mg/d das Blutungsrisiko reduziert (3, 5). Im Gegensatz dazu wird vor allem in Endoskopiestudien von einer dosisabhängigen Schleimhautschädigung unter ASS-Langzeittherapie berichtet ebenso wie von signifikant niedrigeren Schleimhautläsionscores bei Anwendung magensaftresistenter ASS-Formulierungen (1). Bisher konnte nicht bewiesen werden, dass höher dosiertes ASS in einer niedrigeren Inzidenz für Schlaganfälle oder kardiovaskuläre Ereignisse resultiert. Eine groß angeleg-

te Metaregressionsanalyse (4) konnte innerhalb eines Dosispektrums zwischen 50 und 1500 mg ASS täglich unabhängig von der Dosis eine einheitliche Reduktion des Schlaganfallrisikos um 15% zeigen.

## Literatur

1. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N: Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–1114.
2. Derry S, Loke YK: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Brit Med J* 2000; 321: 1183–1187.
3. Diener HC: Aspirin in the prevention of strokes. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 309.
4. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE et al.: A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248–1253.
5. Sorensen HAT, Mellekjær L, Blot WJ et al.: Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose Aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 2218–2224.
6. Tramer MR: Aspirin, like all other drugs, is a poison. *Brit Med J* 2000; 321: 1170–1171.

*Dr. med. Chr. Schindler,  
Prof. Dr. Dr. med. W. Kirch  
Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
Klinische Pharmakologie und Therapie  
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden*

## FAZIT

ASS-Langzeittherapie in einer Dosierung von 50–100 mg täglich ist effektiv in der Prävention von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und anderen vaskulären Ereignissen. Die niedrigste effektive ASS-Dosis wurde noch nicht gefunden, sie könnte aber unter 50 mg/d liegen. Das Blutungsrisiko ist auch unter niedrig dosierter ASS-Langzeittherapie erhöht und sollte bei Therapiebeginn bedacht werden. Bei anamnestisch blutungsgefährdeten Patienten sind Therapiealternativen zu berücksichtigen. Die Frage, ob die Anwendung magensaftresistenter ASS-Formulierungen mit niedrigeren Blutungsinzidenzen assoziiert ist, kann durch aktuell vorliegende Studien nicht endgültig beantwortet werden.

Künftige Studien müssen klären, ob ASS in einer Dosis unter 50 mg täglich mit einem niedrigeren gastrointestinalen Blutungsrisiko assoziiert ist und ob diese Dosierung noch ausreichend präventiv wirksam ist.

## Hyperprolaktinämie unter Fluoxetin

Klassische Dopamin-Rezeptorblocker wie z.B. Neuroleptika führen zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels. Dies kann jedoch auch unter anderen Substanzen auftreten. Hierbei können Estrogene verstärkend wirken. Es wird eine 71-jährige Patientin beschrieben, bei der sich unter dem Antidepressivum Fluoxetin und Estrogenen eine Galaktorrhoe entwickelte. Sie wies einen erhöhten Prolaktinspiegel auf. Berichtet also eine

Patientin unter psychopharmakologischer Therapie über Galaktorrhoe, Zyklusveränderungen oder abnehmende Libido, sollte der Prolaktinspiegel überprüft werden.

## Literatur

- Peterson MC: Reversible galactorrhoea and prolactin elevation related to fluoxetine use. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 215–216. Hö

## Die preisgünstige Verordnung

### Ciprofloxacin

Nach dem Arzneiverordnungs-Report 2001 war der Gyrasehemmer Ciprobay® (Ciprofloxacin) mit 1.474.000 Verordnungen und einem Umsatz von mehr als 125 Mio. DM auf Rang 55 der führenden Arzneimittel 2000 und damit eines der am häufigsten verordneten Antibiotika. Seit Anfang dieses Jahres sind eine Reihe von Generika auf den Markt gekommen. Die aktuellen Preisunterschiede entnehmen Sie der Grafik.

#### Ciprofloxacin Filmtabletten, 250 mg, 10 Stück:

Präparat	Packungspreis
Cipro-Lich 250 mg	45,90
Ciprobeta 250 Betapharm	45,90
Cipro dura 250 mg Merck Dura	45,90
Ciproflo x.v.ct 250 mg	45,90
Ciproflo x-Puren 250 mg Alpharma-Isis	45,90
Ciprofloxacin AZU 250 mg	45,90
Ciprofloxacin STADA 250 mg	45,90
Ciprofloxacin TAD 250 mg	45,90
Ciprofloxacin-ratiopharm 250 mg	45,90
Ciprohexal 250 mg	45,90
Ciprofloxacin 250 Heumann	46,25
Baycip 250 Kohl Pharma	60,42
Baycip 250 MTK Pharma	60,42
Baycip 250 Westen Pharma	60,49
Cipro bay 250 Westen Pharma	61,60
Cipro bay 250 Kohl Pharma	61,76
Cipro bay 250 MTK Pharma	61,76
Baycip 250 Emra-Med	61,80
Cipro bay 250 Emra-Med	61,80
Cipro bay 250 Eurim Pharm	61,83
Cipro bay 250 Bayer	68,70

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15.11.2001); alle Preisangaben in DM.

## Zitate

### Endokarditis-Streptokokken – in England nach wie vor Penicillin-sensibel

Britische Autoren untersuchten 607 Streptokokkenstämme, die zwischen Januar 1996 und März 2000 isoliert worden waren und von gesicherten Endokarditisfällen stammten. 86 % der Keime gehörten zur sogenannten „Viridans“-Gruppe. 88,8 % der Keime waren empfindlich gegenüber Penicillin, d. h. die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) lag unter 0,125 mg/l. Weitere 4,4 % der Stämme hatten eine MIC unter 0,25 mg/l. Nur 1,2 % der Isolate (sieben

Stämme) hatten eine MIC zwischen 4 und 8 mg/l. Alle Keime waren Vancomycin- und Teicoplanin-sensibel (MIC 0,5–2,0 mg/l).

Nach wie vor kann also Penicillin G (hoch dosiert) als Mittel der Wahl bei dem Verdacht auf eine Endokarditis gelten, bis eine Resistenzbestimmung vorliegt – vorausgesetzt, dass bei uns nicht grundlegend andere Verhältnisse vorliegen, wofür nichts spricht.

#### Literatur

Johnson AP, Warner M, Broughton K. et al.: Antibiotic susceptibility of streptococci and related genera causing endocarditis: analysis of UK reference laboratory referrals, January 1996 to March 2000. Brit Med J 2001; 322: 395–396.

Hö

# Warum ist Passivrauchen gefährlich für das Herz?

Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Passivrauchen das kardiovaskuläre Risiko etwa um 30% erhöht und dass diese Auswirkungen besonders zu befürchten sind, wenn z.B. am Arbeitsplatz bei mehreren Rauchern Passivraucher dem Zigarettenrauch über Stunden ausgesetzt sind (1).

Deshalb ist eine japanische Studie (2) von großem Interesse, da sie die Pathogenese beleuchtet: bei nichtrauchenden Männern wird durch Passivrauchen die Koronarreserve reduziert. Die Autoren untersuchten 30 junge Männer, wovon 15 Nichtraucher (auch Nichtpassivraucher) und 15 asymptomatische Raucher waren, mit der nichtinvasiven Möglichkeit der transthorakalen Dopplerechokardiographie, wobei eine gute Übereinstimmung mit Werten der Perfusions-szintigraphie und Positronenemissions-

tomographie gefunden wurde. Die Koronarreserve wurde bestimmt als Rate zwischen der basalen und maximal durch metabolische Stimulation intravenös mit Adenosintriphosphat erreichten Durchblutung.

Während sich ohne Passivrauchen die Koronardurchblutung bei Nichtrauchern um das über 4fache steigern ließ, betrug sie unter Passivrauchern nur noch das über 3fache und erreichte damit die Einschränkung, wie sie bei Rauchern bestand, welche bei diesen aber durch zusätzliches Passivrauchen nicht weiter beeinträchtigt wurde.

Diese Studie liefert einen Hinweis zur Pathogenese der niedrigeren Angina pectoris-Schwelle durch die Störung und damit auch der Schädigung der Schutzfunktion des Endothels und viel-

leicht auch für die Ursache des höheren Risikos atherosklerotischer Herzerkrankungen und des plötzlichen Todes bei Passivrauchern. Auch diese Studie mahnt uns, mehr für den Schutz der Nichtraucher zu tun.

## Literatur

1. Wink K: Wie gefährlich ist das Passivrauchen für das Herz? *Präv Rehab* 1997; 9: 57–61.
2. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K et al.: Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001; 286: 436–441.

*Prof. Dr. med. K. Wink  
Victor-Kretz-Straße 11  
77723 Gengenbach*

# Analgetikagebrauch und Nierenfunktion bei Männern

In einer großen amerikanischen Kohortenstudie, an der 11.032 amerikanische Ärzte teilnahmen, wurde nach der Höhe des Plasmakreatinins und der Kreatinin-Clearance geforscht und diese in Abhängigkeit zum Gebrauch von Analgetika gesetzt. Die sehr aufwendige Studie, die natürlich das Alter, einen evtl. vorhandenen Diabetes oder eine Hypertonie berücksichtigte und einen Zeitraum von 14 Jahren erfasste, kam zum Schluss, dass keine Verbindung zwischen dem Gebrauch von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder NSAIDs und erhöhtem

Plasmakreatinin oder reduzierter Kreatinin-Clearance bestand, auch nicht bei solchen Männern, die 2.500 oder mehr Tabletten (d.h. im Durchschnitt 3–4 Tabletten pro Woche) während der Studienzeit einnahmen.

Die Studie weist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der seinerzeitigen Aufbereitungskommission B3 des damaligen BGA darauf hin, dass das Phänomen der „Analgetika-Nephropathie“ primär Phenacetin betrifft und eben nicht – wie viele Pharmakologen und

Nephrologen meinen – in gleicher Weise mit dem Missbrauch aller Analgetika, insbesondere aber von Paracetamol, assoziiert ist. Natürlich ist die Arbeit kein Anlass, dem Analgetikamissbrauch gleichgültig gegenüberzustehen.

## Literatur

- Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ et al.: Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 286: 315. Hö

# Erhöhter Thyroxinbedarf bei Frauen mit Schilddrüsenunterfunktion und Estrogengabe

Patientinnen mit einer Hypothyreose benötigen in der Schwangerschaft oft mehr Thyroxin. Deshalb untersuchte ein Autor die verschiedenen Schilddrüsen-Parameter bei Frauen, die postmenopausal Estrogene neu verordnet bekamen und die gleichzeitig wegen einer lange bekannten Hypothyreose eine Thyroxin-

Substitutionstherapie erhielten. Er stellte fest, dass die Konzentration an freiem Thyroxin deutlich absank, während sie bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion gleich blieb. Der Thyroxinbedarf von Frauen, die Estrogene bekommen, kann also deutlich erhöht sein.

## Literatur

- Baha M, Arafah MD: Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743–1748. Hö

# Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

In einer Multicenter-Studie berichten Haffner et al. über den Effekt der Wachstumshormontherapie bei 38 noch nicht pubertierenden Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz.

Die Therapie wurde im Schnitt 5,3 Jahre durchgeführt. Das chronologische Alter betrug bei Start 10,4 Jahre, während das Knochenalter mit 7,1 Jahren deutlich retardiert war. Die Körpergröße der Patienten lag bei Beginn der Behandlung im kleinwüchsigen Bereich und betrug  $-3,1$  SDS (standard deviation score). Im Mittel betrug die Endlänge aller Kinder nach dieser Therapie  $-1,6 \pm 1,2$  SDS. Unbehandelte Kinder hatten eine deutlich kleinere Endgröße ( $-2,1$  SDS) und lagen somit deutlich unter der 3. Perzentile.

Die Arbeit schildert die bekannte Wirkung von Hochdosis-Wachstumshormontherapie bei niereninsuffizienten Kindern, wobei im Einzelfall oft ein sehr unterschiedliches Ansprechen zu vermerken ist. Da es sich um eine sehr teure Therapie handelt (zwischen 40.000 und 80.000 DM/Jahr), gehört diese Therapie in die Hände der dafür zuständigen Spezialisten (pädiatrische Endokrinologen in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Nephrologen).

## Literatur

Haffner D, Schaffer F, Nissel R et al.: Effect of growth hormone on treatment on the adult height of children with chronic

renal failure. N Engl J Med 2000; 343: 923–930.

*Prof. Dr. med. Wolfgang Leupold  
Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
Klinik für Kinderheilkunde  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden*

## FAZIT

Wachstumshormontherapie führt zur normalen adulten Körperhöhe bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz.

# Palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms

Die Colorectal Cancer Collaborative Group aus Großbritannien publizierte eine Metaanalyse, um Vorteile und Belastungen der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom zu definieren. Diese Metaanalyse schloss einen Vergleich der Ergebnisse bei älteren und jüngeren Patienten ein. Für sie wurden randomisierte kontrollierte Studien, welche die palliative Chemotherapie mit rein supportiver Behandlung (Supportive Care) verglichen, herangezogen. Als Zielkriterien dienten Überlebenszeit, krankheitsfreies Intervall, Lebensqualität und Toxizität.

1.365 Patienten aus 13 randomisierten kontrollierten Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Eine Metaanalyse aus 7 Studien mit 866 Patienten, die individuelle Patientendaten lieferten, dokumen-

tierte, dass die palliative Chemotherapie mit einer Zunahme der medianen Überlebenszeit von 3,7 Monaten einhergeht. Wie auch bei anderen malignen Tumoren wurden keine altersbezogenen Unterschiede in der Wirksamkeit der Chemotherapie nachgewiesen, jedoch war der Anteil älterer Patienten in diesen Studien unterrepräsentiert. Verbindliche Angaben zur Behandlungstoxizität, Symptomkontrolle und Lebensqualität konnten aus den Publikationen nicht entnommen werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Chemotherapie wirksam ist bzgl. einer Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression und hinsichtlich der Überlebenszeit. Sie diskutieren, dass der positive Effekt auf die Überlebenszeit möglicherweise nicht ausreichend erkennbar war, da ein Teil der Patienten im Kontrollarm auch eine Chemotherapie erhielt.

## Kommentar

Das Kolonkarzinom ist einer der häufigsten Tumoren in den Industrieländern. In den fortgeschrittenen Stadien ist die Prognose der Patienten weiterhin unbefriedigend. Bisher war die Einstellung zur Chemotherapie wegen nur niedriger Remissionsraten und eines fraglichen Einflusses auf die Überlebensdauer der Patienten sehr zurückhaltend. Nachdem in prospektiv randomisierten Studien ein positiver Effekt einer adjuvanten Chemotherapie mit Fluorouracil, Calciumfolinat und Levamisol nachgewiesen wurde, nahm das Interesse an der zytostatischen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen deutlich zu. Eine weitere Verbesserung wurde durch die Einführung neuer Substanzen wie der Prodrugs Ftorafur und Capecitabin (Xeloda®) und der

spezifischen Thymidilatsynthase-Inhibitoren Raltitrexed (z. B. in A und CH: Tomudex®), des Topoisomerase I-Inhibitors Topotecan (Hycamtin®) und des Platin-Analogons Oxaliplatin (Eloxatin®) erzielt. Diese Substanzen entfalten eine vergleichbare Wirksamkeit. Auf die Beurteilung von Irinotecan in AVP, Heft 2/2001, das in der gleichen Indikation gegeben wird, dürfen wir hinweisen. Als Standard wird immer noch die Kombination 5-Fluorouracil und Calciumfolinat in verschiedener Dosierung und Applikationsdauer angesehen. Die genannten neuen Substanzen wurden in verschiedenen Studien dieser Standardkombination zugesetzt. Gegenwärtig ist noch nicht abzusehen, welcher der Vorzug zu geben ist. Es steht jedoch schon heute fest, dass die früher geübte Zurückhaltung zur Chemotherapie bei

Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen nicht mehr berechtigt ist.

### Literatur

1. Colorectal Cancer Collaborative Group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Brit Med J* 2000; 321: 531–535.
2. Michael M, Zalberg RJ: Chemotherapy for advanced colorectal cancer. It can improve quality of care and offer modest increases in survival. *Brit Med J* 2000; 321: 521–522.
3. Köhne CH: Chemotherapie des Kolonkarzinoms. *Arzneimitteltherapie* 2001; 19: 51–64.

*Prof. Dr. med. P. Drings  
Ruprecht-Karls-Universität  
Thoraxklinik der LVA Baden  
Amalienstraße 5, 69126 Heidelberg*

### FAZIT

Die Chemotherapie verlängert die Zeit bis zur Tumorprogression. Das Überleben der Patienten wird um 3–4 Monate verlängert. Sie entfaltet auch einen positiven palliativen Effekt, welcher die Toxizität aufwiegt. Bei der Entscheidung zur Therapie wird man die Funktionsreserven des Patienten berücksichtigen. Die jetzt vorliegenden Daten verpflichten den Arzt, den Patienten auf die vorhandenen Therapiemöglichkeiten hinzuweisen, um ihn in die Entscheidung einzubinden.

## Vergleich von Formoterol und Terbutalin als Bedarfsmedikation bei Asthma

Verschiedene Richtlinien zur Asthmatherapie empfehlen die Verordnung des lang wirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikums Formoterol (Foradil®, Oxis®) als Dauertherapie, wenn trotz regelmäßiger Anwendung inhalierbarer Glucocorticoide weiterhin erhebliche Asthmasymptome bestehen. In einer Studie (1) werden die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Formoterol bei Anwendung nach Bedarf im Vergleich zu Terbutalin (z. B. Bricanyl®, Generika) geprüft. Ausgewählt wurden Patienten mit mittelgradigem Asthma, die bei einer durchschnittlichen Dosis von 870 µg eines inhalierbaren Glucocorticoids relativ häufig – 3- bis 8-mal täglich – ein kurz wirksames Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum gebrauchten. Diese Patienten erhielten via Turbohaler entweder Formoterol 4,5 µg oder Terbutalin 0,5 mg/Hub zur Anwendung bei Bedarf. In die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, die über 12 Wochen lief, gingen 362 Patienten (mittleres Alter: 47 Jahre) ein.

Die Patienten mit Formoterol als Bedarfsmedikation zeigten gegenüber der Terbutalin-Gruppe einige Vorteile:

- etwa eine doppelt so lange Latenzzeit bis zur ersten schweren Exazerbation,
- eine etwa um ein Fünftel geringere Häufigkeit der täglichen Anwendung,
- ausgeprägtere Besserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>: + 5 %; Peak-flow im Mittel: + 9,5 l/min).

Beide Präparate wurden gut vertragen. Relevante Unterschiede bezüglich subjektiver Symptome und objektiver Kriterien, z. B. Serumkalium, Herzfrequenz, QT-Intervall, fanden sich nicht.

Zu berücksichtigen sind hierbei allerdings die Studienbedingungen: Patienten mit Herzerkrankungen und mit pathologischen Laborwerten wurden ausgeschlossen. Die Tagesdosis war auf 12 Anwendungen entsprechend 54 µg Formoterol bzw. 6 mg Terbutalin pro Tag begrenzt.

### Literatur

Tattersfield AE et al.: Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 357: 257–261.

*Prof. Dr. med. R. Wettengel  
Karl-Hansen-Klinik  
Antoniusstraße 19,  
33175 Bad Lippspringe*

### FAZIT

Formoterol, bisher überwiegend als „Controller“ (hält die Symptome durch regelmäßige Anwendung unter Kontrolle) empfohlen, bietet eindeutige Vorteile auch bei der Anwendung nach Bedarf. Da der Patient nur noch zwei Dosieraerosole braucht (Glucocorticoide und Formoterol, nicht mehr Terbutalin), ist die Therapie einfacher. Den (bescheidenen) Vorteilen steht ein ca. vierfach höherer Preis entgegen.

# Ginkgo biloba ist bei Tinnitus nicht wirksam

Englische Autoren führten eine Doppelblindstudie durch: 489 Patienten erhielten 50 mg eines Ginkgo biloba-Extraktes, 3 x täglich für 12 Wochen, 489 Patienten bekamen Placebo. Sie füllten einen Fragebogen aus, auf dem auf einer

6-Punkte-Skala die Lautstärke und auf einer 5-Punkte-Skala die Belästigung durch den Tinnitus einzutragen waren. Es ergab sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied.

## Literatur

Drew S, Davies E: Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *Brit Med J* 2001; 322: 73–75. Ho

## Aus der Praxis – Für die Praxis

### Sinnvolle Diagnostik bei Grippe-Epidemien

Gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 IfSG besteht bei zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist und eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit besteht, auch eine Meldepflicht für die echte Virusgrippe.

1. Welche Laboruntersuchungen sind bei Verdacht auf gehäufte Grippefälle sinnvoll (Nasen-Rachen-Abstrich? Wie durchführen? Blutuntersuchungen? Welche?)?
2. Sind Riegelungsimpfungen bei aufblühenden Influenza-Epidemien wirksam?
3. Gemeinsam mit Influenza-Epidemien treten auch gehäuft grippale Infekte auf. Ist es zulässig, Patienten mit grippalen Infekten (Temperatur unter 38 °C) noch gegen Influenza zu impfen?

*Dr. Hermann Piquet, Köln*

#### Zu Frage 1

Bei Verdacht auf die echte Virusgrippe (Influenza) kann zu Beginn der Erkrankung nur der Virusdirektnachweis empfohlen werden. Geeignete Probenmaterialien sind der Nasen- und Rachenabstrich oder Rachenspülwasser. Aufgrund der Temperaturempfindlichkeit der Influenzaviren sollte das zu untersuchen-

de Material schnell und gekühlt in das Labor gebracht werden (ggf. mit Boten). Klassischer Virusnachweis ist die Verimpfung des Nasen-/Rachensekrets auf Zellkulturen oder mittels embryonierter Hühnereier. Bewährt hat sich die Virusisolierung mit Kurzzeitkultur („shell vial assay“) und intrazellulärem Antigennachweis. Neu hinzugekommen sind so genannte „Schnelltests“, die den Nachweis der viralen Antigene direkt in der Probe ermöglichen. Auch mittels molekularbiologischer Methoden, z. B. der Multiplex-RT-PCR, und so genannten „PCR-Schnelltests“ stehen neue Möglichkeiten zur Verfügung. Die Elektronenmikroskopie kann in Sonderfällen zur Diagnose herangezogen werden.

Serumantikörper (IgG), die erst 1–3 Wochen nach Krankheitsbeginn erscheinen, sind eher indiziert für epidemiologische Auswertungen. Als Testmethoden sind am besten eingeführt der ELISA oder der Immunfluoreszenztest (IFT).

#### Zu Frage 2 und 3

Kontraindiziert sind Impfungen bei Patienten mit akuten, systemischen, fieberhaften oder klinisch relevanten Erkrankungen. Hingegen stellt ein z. B. harmloser respiratorischer Infekt keine Kontraindikation für eine Impfung dar. Geringfügige Erkrankungen mit einer Körpertemperatur unter 38 Grad Celsius sind kein Hinderungsgrund für eine

Impfung. Hingegen ist bei Applikation von Lebendimpfstoffen mehr Zurückhaltung empfohlen. Letztendlich ist keine scharfe Grenze zu ziehen, und diese Frage sollte im Gesamtkontext entschieden werden (Gefährdung, persönliches Risiko etc.).

Um einen sinnvollen Immunschutz nach einer Influenza-Impfung aufzubauen, benötigt der Organismus mindestens 10 Tage (Antikörperbildung). Eine Inkubationsimpfung oder passive Impfung ist – wie bei einigen anderen Erkrankungen (z. B. Hepatitis, Masern) – hier nicht möglich. Damit kann auch die Frage nach Riegelungsimpfungen geklärt werden. Bei beginnenden Influenzaepidemien sollte das Impfprogramm sofort drastisch ausgeweitet werden (wie von der STIKO auch empfohlen). Die individuelle Schutzwirkung hängt neben der Verfügbarkeit der Impfstoffe, des „matching“ (d. h. wie gut passt der Impfstoff zum aktuellen Wildvirusstamm), vom Immunsystem des Impflings (auch wie häufig wurde er schon gegen Influenza geimpft) und wie oben beschrieben von der Zeitkomponente ab.

*Dipl.-Biologin Dr. med. Regina Allwinn,  
Prof. Dr. med. H. W. Doerr  
Institut für Medizinische Virologie und  
Impfambulanz  
Universitätsklinikum  
Paul-Ehrlich-Straße 40,  
60596 Frankfurt*

## Selbstbehandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen

Seit vielen Jahren wird – auch in der deutschen Literatur – die Selbst*behand-*lung der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau propagiert. Eine amerikanische Arbeitsgruppe ging der Frage nach, wie sicher die Selbst*diag-*nose ist. An der Untersuchung nahmen Frauen teil, die wiederholte Harnwegsinfekte in der Vergangenheit erlitten hatten. Sie wurden aufgefordert, einen Mittelstrahlurin zu gewinnen, wenn sie glaubten, es sei wieder eine Harnwegsinfektion vorhanden. Danach sollten sie dann zu einer Selbstbehandlung (3 Tage Levofloxacin oder Ofloxacin) übergehen. In 84 % der Fälle wurde mikrobiologisch tatsächlich eine Harnwegsinfektion festgestellt, in 11 % der Fälle bestand eine sterile Leukozyturie. Insgesamt gehen die Autoren von einer „Fehldiagnose“ von nur 5 % aus.

Die Selbstbehandlung wurde von den Patientinnen weitgehend übereinstimmend als sehr viel angenehmer und bequemer angesehen, insbesondere da sie ja sofort startete und somit die Dauer der Symptome und die Zeit, in der gewohnte Aktivitäten nicht ausgeübt werden konnten, verkürzte. Die meisten Patientinnen wollten bei dieser Methode bleiben und sie Freundinnen empfehlen.

Wir hatten in AVP 2/2000, Seite 7/8 dargestellt, dass für diese Art Harnwegsinfektionen Trimethoprim hochwirksam ist. Dort empfahlen wir sofort nach Diagnosestellung 200 mg p. o. und führten aus, dass noch weitere 2 Tabletten zu 100–200 mg im Abstand von je 12 Stunden gegeben werden können. Wichtig ist in jedem Falle eine kurzfristige Kontrolle, die auch von den amerikanischen Autoren durchgeführt wurde. Die fallweise Selbstbehandlung wird auch in den Arzneiverordnungen, 19. Auflage, Seite 602 empfohlen.

Ofloxacin und Levofloxacin sind zwar in der genannten Indikation hoch wirksam,

da jedoch bereits eine gewisse Resistenzanzüchtung gegenüber den so wichtigen Chinolonen erfolgte, erscheint es sinnvoller, Trimethoprim einzusetzen.

### Literatur

Gupta K, Hooton TM, Roberts PL: Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Int Med* 2001; 135: 9–15.

Prof. Dr. med. D. Höffler,  
Darmstadt

### FAZIT

Die Selbstdiagnose der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau ist relativ sicher. Die Selbstbehandlung auf dieser Basis (mit Trimethoprim) wird empfohlen.

## Preiselbeersaft schützt vor Rezidiven von Harnwegsinfektionen

Wiederholt waren in der Literatur Beobachtungen mitgeteilt worden, die auf eine Wirkung von Preiselbeersaft bei Harnwegsinfektionen hinwiesen. Nun liegt eine kontrollierte Studie mit eindeutigen Befunden vor: 50 Frauen erhielten für 6 Monate täglich 50 ml Preiselbeersaft\*, 50 erhielten eine Zubereitung von Lactobacillus GG und 50 Patientinnen galten als Kontrolle. Die Auswertung erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Test. Es zeigte sich, dass die Rezidive bei der Lactobacillus- und Kontrollgruppe gleich häufig waren und etwa 30 % nach drei Monaten betrogen. Der Prozentsatz unter Preiselbeersaft lag bei unter 10 % nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten hatten 16 % in der Behandlungsgruppe, 39 % in der Lactobacillusgruppe und 36 % in der Kontrollgruppe Rezidive. So konnte das absolute Risiko deutlich gesenkt werden. Als Mechanismus wird diskutiert, dass unter dem Einfluss des Preiselbeersaftes die Anheftung der E. coli-Bakterien an das Uroepithel vermindert wird. Alternativ wird diskutiert, dass der Saft bereits im Darm stark zur Adhäsion neigende Keime reduziert.

Die medikamentöse Prophylaxe von Harnwegsinfektionen mit 50 mg Trimethoprim oder 50 mg Nitrofurantoin *abends* ist zwar deutlich effektiver als die Gabe von Preiselbeersaft, aber bei der bekannten Neigung vieler junger Frauen zu „natürlichen“ Mitteln wird diese Alternative sicher gern ergriffen. (Zu Risiken und Nebenwirkungen des Preiselbeersaftes sind der Gärtner oder die Marktfrau zu befragen).

### Literatur

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M et al.: Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Brit Med J* 2001; 322: 1571–1573. Hö

### FAZIT

Regelmäßiges Trinken von 50 ml Preiselbeersaft am Tag kann die Rezidivhäufigkeit von Harnwegsinfekten auf ca. die Hälfte reduzieren. (Eine medikamentöse Therapie reduziert die Rezidivhäufigkeit auf Werte nahe null.)

\* Mischung aus Preiselbeersaft (cranberry) und Saft aus einem Hybrid der amerikanischen Preiselbeere, von den Züchtern „lingonberry“ genannt

# Nochmals zu Nefazodon und Hepatotoxizität

Ein pensionierter Kollege schreibt, dass er mit Interesse unsere Bekanntgabe über die Hepatotoxizität von Nefadar® (Nefazodon) gelesen habe. Er fährt fort: „Meine Frau wurde von Remergil® (Mirtazapin) auf Nefadar® umgestellt. Schon nach knapp einer Woche klagte sie über Übelkeit, Anorexie, Müdigkeit, starke abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Muskelschmerzen. Sie konnte kaum den Haushalt bewältigen. Sie trug dies ihrer Neurologin vor. Diese meinte, man müsste „da durch“. Nach einer Erhöhung auf 400 mg wurde es noch schlimmer. Schließlich wurde sie in einer Klinik, in der stark erhöhte Leberenzymwerte gefunden wurden, auf Stangyl® (Trimipramin) umgestellt.

Nach kurzer Zeit war sie ein „ganz anderer Mensch“.

Der Kollege meint, dass auf diese Nebenwirkungen von der Pharmaindustrie nicht genügend hingewiesen werde. Tatsächlich findet sich aber in der Fachinformation der Hinweis auf eine mögliche Hepatotoxizität. Sogar notwendig gewordene Lebertransplantationen und Tod durch Leberversagen werden erwähnt.

## Kommentar

Die Situation ist häufig: der Patient mit einer (evtl. somatisierten) Depression bezieht all seine Beschwerden auf die

neu eingeführte antidepressive Medikation. Dies kann oft so schlimm sein, dass eine regelmäßige Tabletteneinnahme kaum durchzusetzen ist, weil nach Wechsel des Mittels beim nächsten genau die gleichen Klagen vorgetragen werden. Im vorliegenden Fall hätte aber eine Bestimmung der Leberenzyme Klarheit schaffen können. Dies nicht getan und unsere Bekanntgabe vermutlich nicht gelesen zu haben, muss man der Neurologin vorwerfen. Jedenfalls hätte man bei solchen Klagen doch einige einfache Laboruntersuchungen (Blutbild, Leberwerte) durchführen müssen.

*Prof. Dr. med. D. Höfler  
Darmstadt*

# Sollten Cannabinoide als Therapeutika eingeführt werden?

Mit dieser Frage setzten sich im British Medical Journal zwei Arbeiten auseinander. Die eine stellt eine Metaanalyse von 9 randomisierten Studien dar, die sich mit der Bekämpfung von Schmerzen bei Krebs (5 Arbeiten), nicht malignen Erkrankungen (2 Arbeiten) und akuten postoperativen Schmerzen (2 Arbeiten) befassen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass Cannabinoide nicht effektiver als Codein in der Bekämpfung der Schmerzen sind und dass ihre zentralnervösen Nebenwirkungen ihre Brauchbarkeit einschränken. Eine breit gestreute Einführung in die klinische Praxis zur Schmerzbehandlung sei daher nicht wünschenswert.

Die zweite Arbeit widmet sich der Frage, ob Cannabinoide bei durch Chemotherapie hervorgerufenen Nebenwirkungen, insbesondere Schwindel und Erbrechen, nützlich sind. Auch hier wurde eine größere Zahl von Arbeiten überprüft. Die Autoren kommen zum Schluss, dass bei einigen Patienten die Cannabinoide als stimmungsaufhellende Substanzen nützlich sein könnten. Potenziell schwere Nebenwirkungen, auch bei nur kurz dauernder Therapie, würden aber wahr-

scheinlich einen weit gestreuten Gebrauch verhindern.

## Literatur

1. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al.: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Brit Med J* 2001; 323: 13–16.
2. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA et al.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Brit Med J* 2001; 323: 16–21.

Hö

## FAZIT

Während in der Presse immer einmal wieder der Ruf nach Cannabis zur Schmerzbehandlung, insbesondere bei Krebspatienten, laut wird, stimmen die hier vorgelegten Daten sehr skeptisch.

Anmerkung: Ein Cannabispräparat (Marinol®) ist in den USA zugelassen und kann in Deutschland bezogen werden. Die Therapiekosten für einen Monat liegen bei etwa 4000 DM (Deutsches Ärzteblatt 97, 25.12.2000, Heft 51/52, A-3473).

# Linezolid-resistente Staphylokokken

Linezolid (Zyvoxid®) ist ein neues kürzlich eingeführtes und keiner anderen Substanzgruppe zuzuordnendes, oral zu verabreichendes Antibiotikum mit Wirksamkeit im grampositiven Bereich und einer besonderen Wirksamkeit gegen multipel-resistente Staphylokokken. Nun wird bereits über drei resistente Isolate berichtet, die sich bei einem Peritonealdialysepatienten mit Peritoni-

tis fanden. Alle Erreger waren Vancomycin-sensibel. Dieses bleibt also bei lebensbedrohlicher Infektion mit Staphylokokken als vermutetem Erreger, aber noch unbekanntem Resistenzverhalten das Mittel der Wahl.

Tsiodras S et al. *Lancet* 2001; 358: 207–208.

Hö