



In dieser Ausgabe...

... Beiträge zur Diuretika-Therapie von Ödemen, ...

... über Kosten und Nutzen unterschiedlicher Hp-Eradikationsstrategien und ...

... über das „Geschäft mit der Angst“.



Impressum

Redaktion:

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

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Aachener Str. 6, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11/9053586, Telefax: 02 11/9053636
Druck: Meinke GmbH, Düsseldorf

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 1999

Therapie aktuell

Ödemtherapie mit Diuretika	Seite 2
Alpha ₁ -Rezeptorenblocker: Datenübersicht	Seite 4

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Chloroquin und Hydroxychloroquin: Netzhautrisiko bei Langzeittherapie?	Seite 5
Blutungen unter Ginkgo biloba-haltigen Arzneizubereitungen	Seite 6
Warn-Signale	Seite 7
67. UAW-Ausschuß	Seite 7

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Orlistat (Xenical®) – sinnvoll bei Adipositas?	Seite 8
Trovafoxacin – ein neues Fluorchinolon	Seite 9
Was bringen die neuen Antidepressiva Sertralin und Nefazodon?	Seite 10

Aus der Praxis – Für die Praxis

Differentialdiagnose einer stark juckenden Hauterkrankung	Seite 11
---	----------

Die preisgünstige Verordnung

Cimetidin	Seite 12
-----------	----------

... was uns sonst noch auffiel

Selbstverordnung der postkoitalen Pille	Seite 13
Effektive und preiswerte Therapie bei akuter Sinusitis	Seite 13
Unterschiedliche Helicobacter pylori-Eradikationsstrategien beim Ulcus duodeni – eine Kosten-Nutzen-Analyse	Seite 14
„Das Geschäft mit der Angst“ – Esbericum für den Seeleninfarkt	Seite 15

AkdÄ – in eigener Sache

AID-Faxdienst – ein Service Ihrer Arzneimittelkommission	Seite 15
AkdÄ – Personalien	Seite 16

Ödemtherapie mit Diuretika

Diuretika können nach ihren **Angriffspunkten** unterschieden werden:

- **Proximaler Tubulus:**
Carboanhydrasehemmer
(z. B. Acetazolamid)
- **Henle-Schleife:**
Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Torasemid)
- **Distaler Tubulus:**
Thiazide (z. B. Hydrochlorothiazid, Xipamid, Metolazon)
- **Sammelrohr:**
Kaliumsparende Diuretika:
Natriumkanalblocker
(Triamteren, Amilorid)
Aldosteronantagonisten
(Spironolacton)

Pharmakokinetik

Alle Diuretika (Ausnahme: Spironolacton) wirken vom Tubuluslumen her und werden mit Ausnahme von Osmodiuretika (z. B. Mannitol) aktiv ins Tubuluslumen sezerniert. Schleifendiuretika besitzen eine hohe Bioverfügbarkeit. Nur bei Furosemid schwankt sie so stark, daß diese Substanz bei oraler Gabe genau titriert werden muß. Schleifendiuretika haben eine kurze Halbwertszeit und sollten daher 2- bis 3mal täglich dosiert werden. Bei Thiaziden und weiter distal angreifenden Diuretika reicht die 1- bis 2malige Dosierung am Tag aus (Tabelle 1). Torasemid und Bumetanid werden hepatisch, Furosemid zu 50% renal eliminiert.

Diuretikatoleranz

Toleranzentwicklung gegen Diuretika kann *kurzfristig*, schon nach der ersten

Dosis, als Reaktion auf Volumenverlust auftreten, aber auch *langfristig* infolge Hypertrophie der distalen Tubuluszellen bei vermehrtem Natriumangebot, z. B. ausgelöst durch Schleifendiuretika, die dann mit Thiaziden kombiniert werden können.

Ödemtherapie

• **Niereninsuffizienz**
Schleifendiuretika (Tabelle 2) sind hier Mittel der Wahl. Da bei zunehmender Niereninsuffizienz immer weniger Diuretikum an den Wirkort gelangt, muß die Dosis erhöht werden (bei 1/10 Nierenfunktion bis zum 10fachen der Normdosis). Bevor unter oraler Furosemid-Gabe von Diuretikaresistenz gesprochen werden kann, sollte ein Therapieversuch mit intravenöser Gabe von Furosemid oder mit dem oral zuverlässig resorbierten Bumetanid bzw. Torase-

Tabelle 1: Pharmakokinetik der Diuretika

Diuretikum	Orale Bioverfügbarkeit (%)	Eliminationshalbwertszeit (Stunden)			
		Gesunde	Niereninsuffizienz	Leberzirrhose	Herzinsuffizienz
Schleifendiuretika					
Furosemid	10–100	1,5–2	2,8	2,5	2,7
Bumetanid	80–100	1	1,6	2,3	1,3
Torasemid	80–100	3–4	4–5	8	6
Thiazide					
Bendroflumethiazid	k. D.	2–5	k. D.	k. D.	k. D.
Chlorthalidon	64	24–55	k. D.	k. D.	k. D.
Hydrochlorothiazid	65–75	7	verlängert	k. D.	k. D.
Indapamid	93	15–25	k. D.	k. D.	k. D.
Trichlormethiazid	k. D.	1–4	5–10	k. D.	k. D.
Distal wirkende Diuretika					
Amilorid	k. D.	17–26	100	17–26	k. D.
Triamteren	> 80	2–5	verlängert	2–5	k. D.
Spironolacton	k. D.	1,5	1,5	1,5	k. D.
Aktive Spironolactonmetaboliten	–	> 15	k. D.	k. D.	k. D.

k. D.: keine Daten

Tabelle 2: Maximaldosierungen von Schleifendiuretika

	Niereninsuffizienz		Erhaltene Nierenfunktion (> 75 ml/min)		
	gering	schwer	Nephrot. Syndrom	Leberzirrhose	Herzinsuffizienz
Diuretikum	Maximaldosis in mg				
Furosemid	80–160	160–200	80–120	40	40–80
Bumetanid	4–8	8–10	2–3	1	1–2
Torasemid	20–50	50–100	20–50	10	10–20

mid erfolgen. Dauerinfusionen sind effektiver und einfacher zu steuern als Bolusgaben. Eine „Ladedosis“ ist erforderlich (Tabelle 3). Bei ungenügendem Ansprechen kann mit Thiaziden kombiniert werden.

• *Nephrotisches Syndrom*

Der geringe Albumingehalt im Blut und der hohe Eiweißgehalt im Tubuluslumen beim nephrotischen Syndrom setzen die Dosiswirkung der Diuretika stark herab. Auswege aus dieser Resistenz sind die Erhöhung der Einzeldosis, Kombinationstherapie und gemeinsame Infusion von Schleifendiuretikum plus Albumin.

• *Leberzirrhose*

Der sekundäre Hyperaldosteronismus ist wesentlicher Auslöser der Ödembildung. Standarddiuretikum ist daher Spironolacton, einmal täglich, initial 50 mg. Dosen über 200 mg/d sind nebenwirkungsreich. Steady state-Spie-

gel werden nach 3 bis 4 Tagen erreicht. Kochsalzrestriktion ist obligatorisch. Bei Unwirksamkeit Kombination mit Thiaziden oder Schleifendiuretika oder Möglichkeit der Parazentese erwägen. Die maximale Dosiswirkung ist aus ungeklärten Gründen erniedrigt. Daher ist eine Erhöhung der Einzeldosis wenig sinnvoll, eher sollten Schleifendiuretika häufiger gegeben werden.

• *Herzinsuffizienz*

Bei milder Herzinsuffizienz kann mit Thiaziden begonnen werden. Die meisten Patienten benötigen aber Schleifendiuretika. Auch bei Herzinsuffizienten ist die maximale Diuretikawirkung bis um die Hälfte erniedrigt, weshalb nicht die Einzeldosen erhöht, sondern die Dosisintervalle verkürzt werden sollten. Bei Kombination von Schleifendiuretika mit Thiaziden kann es zu unerwartet starkem Ansprechen mit Kollapszuständen kommen. Auch Hypokaliämie ist häufig. Bei hoher Kalium- und

Natrium-Ausscheidung im Urin kann die Kombination mit einem Kaliumsparer sinnvoll sein.

Bei therapierefraktären Ödemen bei Herzinsuffizienz oder metabolischer Azidose kann Acetazolamid plus Schleifendiuretikum versucht werden. Mangels breiter Erfahrungen muß die Therapie aber streng überwacht werden. Der früher empfohlene Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin zur Verbesserung der Nierendurchblutung wird zunehmend in Frage gestellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -interaktionen

Thiazide und Schleifendiuretika können Hautreaktionen und interstitielle Nephritis auslösen. Schleifendiuretika sind, meist in Verbindung mit anderen Medikamenten, ototoxisch. Etacrynsäure wird wegen ihrer stärkeren Ototoxizität fast nur noch bei Allergie gegen andere Schleifendiuretika eingesetzt.

Tabelle 3: Dosierungen für die kontinuierliche Infusion von Schleifendiuretika

Diuretikum	Ladedosis (mg)	Infusionsrate (mg/h)		
		Kreatinin-clearance < 25 ml/min	Kreatinin-clearance 25–75 ml/min	Kreatinin-clearance > 75 ml/min
Furosemid	40	20–40	10–20	10
Bumetanid	1	1–2	0,5–1	0,5
Torasemid	20	10–20	5–10	5

Spironolacton kann in höherer Dosierung Gynäkomastien verursachen.

Schleifendiuretika und Thiazide führen zu einem Verlust von Kalium und Magnesium. Thiazide können Hyponatriämien auslösen oder verstärken, während Schleifendiuretika eher eine zur Natriuresis unproportional hohe Wasserausscheidung bewirken, d. h., sie können bei Hyponatriämie mit Überwässerung hilfreich sein. Schleifendiuretika erhöhen, Thiazide senken die Calciumausscheidung.

Nichtsteroidale Antirheumatika vermindern die Diuretikawirkung und können insbesondere in Verbindung mit kaliumsparenden Diuretika zu Hyperka-

liämie führen. Dieselbe Gefahr besteht bei Kombination von Kaliumspärern mit ACE-Hemmern, Angiotensin II-Antagonisten oder Trimethoprim.

Literatur

1. Brater DC: Diuretic Therapy. N Engl J Med 339: 387–395 (1998)
2. Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausg. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft 10 (1998)

FAZIT

Nahezu jeder Patient kann eine „maßgeschneiderte“ Diuretikatherapie erhalten, wenn man die Entstehungsursache des Ödems beachtet und die unterschiedlichen Angriffspunkte sowie die Pharmakokinetik der verfügbaren Diuretika bei deren Kombination nutzt.

*Dr. med. Michael Zieschang
Prof. Dr. med. Dietrich Höffler
Klinikum Darmstadt,
Medizinische Klinik III
Grafenstraße 3
64283 Darmstadt*

Alpha₁-Rezeptorenblocker: Datenübersicht

Bei allen Substanzen, besonders aber bei dem schnell anflutenden Prazosin, besteht die Gefahr des „First-dose-Effektes“. Dieser ist bei den neueren Substanzen weniger ausgeprägt. Dennoch ist bei einer Neueinstellung eine niedrige Dosis und die Ersteinnahme vor dem Schlafengehen zu empfehlen.

Prazosin kann heute – auch als Retardzubereitung – wegen seiner raschen An- und Abflutung nicht mehr empfohlen werden.

Doxazosin: Die Präparate Cardular®PP und Diblocin®PP sind nur noch in der 4-mg-Form verfügbar, die **nicht** teilbar

ist. Doxazosin-Generika sind auch als 1-mg- und 2-mg-Tablette verfügbar, was die Dosistitration und -anpassung erleichtern kann.

*Dr. rer. nat. Stephan Grossmann
Apotheke der Städtischen Kliniken
Grafenstraße 9
64283 Darmstadt*

Substanz	Handelsnamen	Markteinführung	HWZ (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Einfluß von Nahrung	Eiweiß-Bindung (%)	Dosis (mg)	TTK (DM) bei Dosis (mg)	Ausscheidung renal (%)	Ausscheidung hepatisch (%)
Prazosin	Minipress, Generika	1/1978	2,5–3	57	möglich	97	3x2–5	2,04–3,75 Generika: 1,64–3,38	4	96
Terazosin	Heitrin	1/1985	12	90	nein	90–94	1x2–5 max. 20	1,28–2,20	40	60
Doxazosin	Cardular, Diblocin, Generika	9/1989	22	65	nein	98	1x2–4(–8) max. 16	1,62 (4 mg) Generika: 0,99 (2 mg) 1,18 (4 mg)	5	95
Bunazosin	Andante	5/1994	12	45	ja	97	1x(3–) 6	1,62–3,24	40	60

Chloroquin und Hydroxychloroquin: Netzhautrisiko bei Langzeittherapie?

Chloroquin (z.B. Resochin®) und Hydroxychloroquin (Quensyl®) sind im Rahmen neuer Konzepte zur Kombinationstherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in jüngster Zeit wieder in den Vordergrund gerückt. In der Monotherapie der chronischen Polyarthrit (cP) sind sie eher als milde, langwirksame Antirheumatika einzuordnen. Bei Lupus erythematodes wirken sie remissionserhaltend. In der kombinierten Langzeittherapie der cP mit Methotrexat, Ciclosporin und anderen Immunsuppressiva haben sie sich als besonders gute Partner erwiesen.

Seit Einführung dieser Präparate bestehen allerdings Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen an den Augen. Dabei sind die reversiblen Korneaeinlagerungen (Cornea verticillata) vernachlässigbar. Erste Berichte zur Retinotoxizität des Chloroquins erschienen 1959. Besonders gefürchtet ist die irreversible Makuladegeneration vom Typ des „Ochsenauges“ (bull's eye, Schießscheiben-Makulopathie) mit parazentralen oder zentralen Skotomen, vermutlich bedingt durch eine metabolische Störung (retinale Lipidose) des Pigmentepithels der Netzhaut. Um den Schaden frühzeitig erkennen und sein Ausmaß durch rechtzeitiges Absetzen der Therapie minimieren zu können, sollte so niedrig wie möglich dosiert und regelmäßig ophthalmologisch kontrolliert werden.

Seit langem ist strittig, ob Hydroxychloroquin das „sicherere“ Präparat darstellt und von welchen Faktoren dessen vermeintlich größere Anwendungssicherheit abhängt. Darüber hinaus wurde kritisch angemerkt, daß rheumatologische Patienten ohnehin häufiger als gesunde Menschen altersbedingte Netzhautveränderungen entwickeln, die den durch

die beiden Arzneimittel bedingten ähneln oder gleichen.

Wie oft muß man die Augen kontrollieren?

Diese Diskussion wurde kürzlich im *Lancet* (1) aufgegriffen. Anhand einer Studie an 1207 Rheumapatienten kam man zum Schluß, daß die Retinotoxizität unter Hydroxychloroquin bei richtiger Dosierung in den ersten 5–7 Jahren vernachlässigbar gering sei (2). Als korrekte Tagesdosis wurden 6,5 mg/kg Idealkörpergewicht angegeben. Die Gesamtdosis wurde nicht als wesentlicher Risikofaktor angesehen. Ophthalmologische Kontrollen seien unter diesen Prämissen erstmals nach 6–12 Monaten, dann erneut nach 5 Jahren erforderlich, frühzeitiger allerdings bei älteren Patienten und bei Nierenfunktionsstörungen. Eine solche Vereinfachung der Kontrollmechanismen würde Hausärzten und Rheumatologen den Einsatz von Hydroxychloroquin erleichtern.

Unterschiedliche Bewertung historisch bedingt

In der englischsprachigen Literatur wird das Hydroxychloroquin dem Chloroquin vorgezogen. Dies ist am ehesten historisch zu verstehen: Nach den frühen Berichten über Chloroquin-Nebenwirkungen wandte man sich – wiederum vorwiegend im angloamerikanischen Raum – dem später entwickelten Hydroxychloroquin zu, dosierte es von vornherein niedrig und stellte kaum Vergleichsstudien mit beiden Präparaten in äquieffektiven Dosen an. Bei den älteren Nebenwirkungsberichten hatte es sich um relativ hohe Chloroquin-Tagesdosen gehandelt.

Seit der anhand von Langzeituntersuchungen formulierten Empfehlung (3), daß die Tagesdosis von Chloroquinphosphat 3,5 bis 4 mg und die von Hydroxychloroquinphosphat 6 bis 6,5 mg pro kg Idealkörpergewicht nicht übersteigen sollte, wird von verschiedenen Autoren das Risiko einer Retinopathie unter der Langzeittherapie mit Chloroquin ähnlich niedrig wie bei Hydroxychloroquin eingeschätzt. In Deutschland wurde diese Auffassung u. a. von OCHSEN-DORF und RUNNE (4) überzeugend vertreten.

Idealgewicht bestimmt die Tagesdosis

Die maximale Tagesdosis muß anhand des Idealkörpergewichts (Faustregel: Männer = Körpergröße (in cm) minus 100 minus 10%; Frauen = Körpergröße minus 100 minus 15%) ermittelt werden. Mangels Anreicherung der Antimalariaka im Fettgewebe würde andernfalls bei kleinen, übergewichtigen Patienten (oft Frauen!) eine zu hohe, toxische Tagesdosis verordnet. Für die niedrigere Dosierung stehen entsprechende Zubereitungen (bei Chloroquin z.B. Resochin® junior oder Saft) zur Verfügung.

Chloroquin ist stärker wirksam

Aussagen zum Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Chloroquin und Hydroxychloroquin lassen sich nur aus großen klinischen Studien ableiten. FELSON et al. (5) kamen zum Ergebnis, daß die antirheumatische Wirksamkeit von Chloroquin selbst bei einem Dosisverhältnis von 1 : 2 (auf mg-Basis) höher sei als die von Hydroxychloroquin. Aus dieser Vergleichbarkeit läßt sich theoretisch folgern, daß man entweder die Obergrenze der Tagesdosis von Hydroxychloroquin (auf 7–8 mg/kg Idealgewicht) heraufsetzen oder aber diejenige von Chloroquin herabsetzen

(3–3,2 mg/kg) könnte, was unter Sicherheitsaspekten naheliegender wäre.

Literatur

1. Block JA: Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 351: 771 (1998)
2. Levy GD et al.: Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients. *Arthritis Rheum* 40: 1482–1486 (1997)
3. Mackenzie AH: *Am. J Med* 75 (1983)
4. Ochsendorf FR, Runne U, Goerz G, Zrenner E: Chloroquin-Retionopathie durch individuelle Tagesdosis vermeidbar. *Dtsch Med Wschr* 118: 1895–1898 (1993)

5. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33: 1342–1343 (1990)
6. Cursiefen C et al.: *Zeitschr Hautkrankheiten H + G* 10, 72: 724–728 (1997)

*Prof. Dr. med. Michael H. Weber
Internist – Nephrologie und
Rheumatologie
Gemeinschaftspraxis und
Dialysezentrum
Steffensweg 99
37120 Bovenden*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. F. Scheler, Göttingen.

FAZIT

Chloroquin und Hydroxychloroquin erscheinen nach heutiger Kenntnis bei korrekter Dosierung als gleich sicher hinsichtlich der potentiellen Retinotoxizität unter Langzeitanwendung. Ein praktikables augenärztliches Kontrollprogramm (6) umfaßt eine Initialuntersuchung vor (oder zu) Therapiebeginn, danach in (halb-)jährlichen Abständen, bei Beschwerden sofort. Ggf. ist eine Einweisung des Patienten in die Selbstkontrolle mit der Amsler-Tafel (Prüfung des Verzerstehens) sinnvoll. Bei UV-Exposition sollte man zum konsequenten Tragen einer Sonnenbrille raten, da Netzhautreizung die retinale Lipidose noch verstärkt.

Blutungen unter Ginkgo biloba-haltigen Arzneizubereitungen

Ginkgo-Präparate werden weitverbreitet als „milde Arzneizubereitungen“ zur Steigerung der Durchblutung u. a. des Gehirns angewendet. Ginkgo-Extrakte bestehen aus Flavonoiden (Ginkgo-Flavonoide) und Terpenoiden (Ginkgolide und Bilobalide). Ginkgolid B ist ein wirksamer Hemmstoff des plättchenaktivierenden Faktors (PAF). PAF induziert im Tierexperiment die durch Arachidonsäure ausgelöste Plättchenaggregation, eine erhöhte Gefäßpermeabilität, Vasodilatation, erhöhte Hirndurchblutung und eine Aktivierung der Granulozyten. Eine kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit von Ginkgolid B bei multipler Sklerose geprüft wurde, ergab keine Unterschiede der Verum- zur Placebogruppe [1].

Nach den dargestellten Eigenschaften von Ginkgo-Extrakten werden mögliche Einflüsse auf die Blutgerinnung verständlich. In den letzten Jahren sind zwei Fälle von subduralem Hämatom – neben anderen Blutungen – nach einer längerfristigen Einnahme von Ginkgo-haltigen Präparaten bekannt geworden.

Eine 33jährige Patientin, die nach überstandener Ausräumung eines bilateral aufgetretenen subduralen Hämatoms einem Neurologen vorgestellt wurde, berichtete über eine seit 2 Jahren andauernde Selbstmedikation mit täglich 60 mg Ginkgo-Extrakt wegen Kopfschmerzen. Sie wies nach dieser Einnahmeperiode eine auf 15 bzw. 9,5 min verlängerte Blutungszeit auf. Fünf Wochen nach dem ärztlich angeordneten Absetzen des Ginkgo-Präparates verkürzte sich die Blutungszeit auf 6,5 min. Nach weiteren 15 Monaten therapiefreien Intervalls war die Patientin beschwerdefrei, sie klagte weder über Kopfschmerzen, noch bestanden neurologische Symptome [2]. Von anderen Autoren wird der kausale Zusammenhang zwischen der Entstehung eines durch Ginkgo biloba verursachten subduralen Hämatoms und der verlängerten Blutungszeit bestritten, weil eine Verlängerung der Blutungszeit auf 9,5 min nicht sehr aussagekräftig ist und subdurale Hämatome zahlreiche Ursachen haben können [4].

In der UAW-Datenbank System Phoenix® der Arzneimittelkommission der deut-

schen Ärzteschaft finden sich im Zusammenhang mit Ginkgo-haltigen Präparaten zwei Hämaturien, eine Thrombozytopenie sowie eine Hirnmasseblutung bei einer 72jährigen Frau. Bei dem zuletzt genannten Fall bestand jedoch eine arterielle Hypertonie, die mit Amlodipin behandelt wurde, gleichzeitig erhielt die Patientin Diclofenac, so daß die Hirnmasseblutung nicht schlüssig auf die Einnahme von Ginkgo-Extrakt zurückzuführen ist, sondern eher fraglich wird. Die Funktion der Thrombozyten könnte allerdings durch die kombinierte Gabe mit Amlodipin und Diclofenac zusätzlich geschädigt worden sein.

Ein 70jähriger Patient, der seit einer Woche 2mal täglich Ginkgo biloba-Tabletten eingenommen hatte, bemerkte auf dem rechten Auge verschwommenes Sehen mit einer rötlichen Verfärbung des retrocornealen Raums. Vor Ginkgo-Einnahme hatte er über 3 Jahre Acetylsalicylsäure (ASS) wegen eines koronaren Bypasses beschwerdefrei getragen. Der Augenarzt fand bei der Gonioskopie im Iriswinkel Blutreste. Das Absetzen von Ginkgo und die

wiederaufgenommene ASS-Medikation führten zu keinem erneuten Auftreten einer Blutung [3].

Literatur

1. Brochet B, Guinot P, Orgogozo JM et al.: Double blind placebo controlled multicentre study of ginkgolid B in treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 360–362 (1995)
2. Rowin J, Lewis SL: Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 46: 1775–1776 (1996)
3. Rosenblatt M, Mindel J: Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *New Engl J Med* 336: 1108 (1997)
4. Odawara M, Tamoaka A, Yamashita K: Ginkgo biloba. *Neurology* 48: 789 (1997)

*Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteijn
Klinikum der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinische Pharmakologie Erfurt
Nordhäuser Straße 78
99089 Erfurt*

FAZIT

Die vorliegenden Kasuistiken bestätigen in nur begrenztem Umfang die Beeinflussung von Blutgerinnungsvorgängen durch Ginkgo-Extrakte, die offensichtlich auf der PAF-hemmenden Wirkung beruhen. Blutungen können aber sowohl nach kurzzeitiger als auch nach längerer Einnahme auftreten. Bei der Anwendung von Ginkgo-Präparaten sollte die Zahl der Thrombozyten kontrolliert und eine Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika, ASS und anderen die Funktionstüchtigkeit der Thrombozyten beeinflussenden Arzneimitteln überdacht werden.

Warn-Signale

Hepatitis nach Phytopharmaka

Bei einer Patientin kam es nach Einnahme von Kava-Kava-Extrakt, bei einer zweiten nach Anwendung von Schöllkraut-Präparaten zu einer schweren akuten nekrotisierenden Hepatitis. Die Fälle konnten jeweils durch Reexposition gesichert werden. Der AkdÄ liegen ebenfalls Fälle von Leberfunktionsstörungen nach Kavapyron- bzw. Chelidonin-haltigen Arzneimitteln vor.

Literatur: Strahl S et al.: Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. *Dtsch Med Wschr* 123: 1410–1414 (1998)

EKG-Veränderungen unter Paroxetin

Unter dem Antidepressivum Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®), einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), kann es zu QT-Verlängerung und bedrohlicher Bradykardie kommen. Über drei entsprechende Fälle wurde berichtet. Wenn auch die kardialen Nebenwirkungen der SSRI geringer eingeschätzt werden als die der nichtselektiven Monoaminrückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), so erscheint doch im Zweifelsfalle eine EKG-Kontrolle bei mit dieser Klasse von Antidepressiva eingestellten Patienten sinnvoll.

67. UAW-Ausschuß

Metoclopramid

AkdÄ und BfArM liegen eine Reihe von Berichten über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach Gabe von Metoclopramid vor, überwiegend im Sinne von Bradykardien und AV-Blockierungen. In den meisten Fällen trat die Symptomatik nach intravenöser Applikation auf. Eine pharmakologische Erklärung kann bislang nicht gegeben werden, allerdings handelt es sich offen-

Literatur: Erfurth A et al.: EKG-Veränderungen nach Paroxetin. Drei Fallberichte. *Nervenarzt* 69: 629–631 (1998)

Unter **Simvastatin** (Denan®, Zocor®) wurde bei einer 44jährigen Patientin eine **akute cholestatische Hepatitis** beobachtet. *Arzneimitteltherapie* 16: 314 (1998)

Bei zwei Patienten kam es bei gleichzeitiger Einnahme von **Phenprocoumon** (Marcumar®) und des Opioids **Tramadol** (Tramal®) zu einem **Anstieg des INR-Wertes** (d.h. Abfall des Quick-Wertes). *Arzneimitteltherapie* 16: 330 (1998)

Bei einem 73jährigen Patienten kam es nach subkutaner Injektion eines **Mistelpräparates** an den Injektionsstellen zur **Manifestation eines zentrozytischen Non-Hodgkin-Lymphoms**. *Dtsch Med Wschr* 23: 101 (1998)

Vancomycin kann eine **bullöse Dermato-** (sogenannte lineare IgA-bullöse Dermatitis, LABD) hervorrufen. Es wird von zwei verschiedenen Autorengruppen über insgesamt drei Fälle berichtet und auf entsprechende Literatur verwiesen. Beim Auftreten einer bullösen Dermato- unter Vancomycin-Therapie muß an einen solchen Zusammenhang gedacht werden. *Ann Int Med* 129: 507–509 (1998) HÖ

bar um einen anderen Mechanismus als bei Cisaprid.

Die Aufnahme eines entsprechenden Hinweises in die Fachinformation wird für erforderlich gehalten.

Cisaprid

Auch nach Cisaprid wurden wiederholt Herzrhythmusstörungen gemeldet, in

Einzelfällen mit tödlichem Ausgang. Im wesentlichen handelte es sich um tachykarde Reaktionen, wobei auch über QT-Verlängerungen und Torsades-de-pointes berichtet wurde. Offenbar korreliert die Häufigkeit der UAW mit der Plasmakonzentration des Wirkstoffes, die durch Interaktionen mit anderen Wirkstoffen oder durch eine physiologisch bzw. pathophysiologisch veränderte Metabolisierungsrate erhöht sein kann.

Auf eine strengere Indikationsstellung (gesicherte Refluxkrankheit) soll hingewirkt werden. Gegebenenfalls sollte vor Behandlungsbeginn ein EKG durchgeführt werden.

Glimepirid

Die AkdÄ und BfArM mitgeteilten neurologischen und kardiovaskulären Reaktionen unter der Therapie mit Glimepirid lassen sich am ehesten mit einer aufgetretenen Hypoglykämie erklären. Es wird ferner darauf hinge-

wiesen, daß viele Diabetiker ACE-Hemmer erhalten und es durch mögliche Wechselwirkung zu einem verstärkten Blutzuckerabfall kommen kann. Daher bedürfen Patienten, die beide Medikamente gleichzeitig erhalten, besonderer Aufmerksamkeit.

Neuere Gyrasehemmer

Zu den neueren Gyrasehemmstoffen Grepafloxacin, Trovafloxacin und Levofloxacin liegen bislang noch keine ausreichenden Zahlen von unerwünschten Wirkungen für eine umfassende Bewertung vor. Auffallend ist jedoch, daß auch für diese Substanzen vergleichsweise häufig neurologische und psychiatrische Störungen berichtet wurden. Sie korreliert mit der Lipophilie und der daraus resultierenden Liquorpenetration der Chinolone. Zu beklagen ist, daß nicht selten die auftretenden Symptome wie Verwirrheitszustände nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung erkannt werden.

Ob kardiovaskuläre Reaktionen unter Trovafloxacin und Levofloxacin häufiger auftreten als unter den übrigen Chinolonen, läßt sich aufgrund niedriger Berichtszahlen noch nicht bewerten. Um besondere Aufmerksamkeit wird gebeten.

Unter Grepafloxacin wurde relativ häufig über Geschmacksstörungen (meist als metallisch beschrieben) berichtet. Als Mechanismus wird eine Chelatbildung mit Zn- und Mg-Ionen angenommen.

Makrolide

Während Leberfunktionsstörungen unter Makroliden recht häufig berichtet wurden und der Ärzteschaft hinreichend bekannt sind, wird auch auf mögliche Hörstörungen, die ebenfalls in einer Reihe von Fällen gemeldet wurden, aufmerksam gemacht.

DT

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Orlistat (Xenical®) – sinnvoll bei Adipositas?

Zusammenfassende Bewertung

Orlistat ist ein neues Arzneimittel zur Adipositas-Therapie. Es hemmt die Lipase im Magen-Darm-Trakt und hat keine systemische Wirkung. Die bisher vorliegenden Daten zeigen, daß nach 3 x 120 mg Orlistat täglich eine Reduktion des Körpergewichtes in gleichem Ausmaß erreicht wird, wie dies auch für Appetitzügler mit zentraler Wirkung beschrieben ist, jedoch mit weniger gravierenden Nebenwirkungen und ohne zentralnervöse unerwünschte Effekte.

Wirkung

Orlistat bindet nach oraler Gabe kovalent an das aktive Zentrum der gastri-

schen und pankreatischen Lipasen und hemmt so irreversibel deren Funktion. In der Folge werden die Verdauung und die Resorption von bis zu 35% der mit der Nahrung aufgenommenen Fette verhindert und das Serumcholesterin gesenkt. Es resultieren ein Verlust des Körpergewichtes um 5 bis 10%, eine verbesserte Glukosetoleranz und eine Senkung der Blutdruckwerte.

Klinische Studien

Nach den Ergebnissen einer zweijährigen placebokontrollierten multizentrischen Studie, in die 729 Patienten mit Adipositas eingeschlossen wurden, konnte durch Orlistat in einer Tagesdosierung von 360 mg eine Reduktion

des Körpergewichtes auf 90% des Ausgangswertes erzielt werden [1]. Im Vergleich zur diätetischen Zusatztherapie und Placebo wurde damit eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion erreicht. Weitere klinische Untersuchungen belegen ähnlich günstige Effekte der Substanz auf das Gewichtsverhalten von Patienten mit alimentärer Adipositas [2, 3]. Mit der Adipositas assoziierte Risikofaktoren werden günstig beeinflusst: Senkung des Gesamtcholesterins, Senkung des LDL- und Anstieg des HDL-Cholesterins, Senkung des Nüchtern-Blutzuckers, der Insulinkonzentrationen im Serum, Abfall der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

Indikation

Adipöse Patienten mit einem body mass index ≥ 30 kg/m² sowie übergewichtige Patienten mit einem body mass index

≥ 28 kg/m² und begleitenden Risikofaktoren.

Kontraindikationen

Malabsorptionssyndrom und Cholestase. Orlistat sollte schwangeren Frauen und stillenden Müttern nicht verordnet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hauptsächlich werden gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet: fettiger Stuhl, ölige Absonderungen, Stuhldrang und häufige Defäkation, Flatulenz. Die Serumspiegel fettlöslicher Vitamine sinken unter Orlistat infolge einer Beeinträchtigung der Resorption durch das Medikament. Erniedrigte Werte sind für Vitamin D, E und β-Carotin dokumentiert [1]. Normalbereiche werden zwar im Durchschnitt nicht unterschritten, jedoch können in einzelnen Fällen pathologische Werte vorkommen. Ggf. sollte eine Vitamin-supplementierung erfolgen.

Kinetik

Nach oraler Verabreichung kommt es zu keinen meßbaren Plasmaspiegeln.

Hinweise

Patienten sollten dreimal täglich eine Kapsel à 120 mg zusammen mit den Mahlzeiten einnehmen. Zu achten ist auf eine leicht hypokalorische Kost, die reich an Obst und Gemüse sein sollte.

Literatur

1. Sjoström L, Rissanen A, Andersen T et al.: Weight loss in prevention of weight regain: 2 year European randomized trial of Orlistat. *Lancet* 352: 167–172 (1998).
2. Drent ML, van der Veen LA: Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes* 17: 241–244 (1993).

3. James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead J: A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes* 21: 24S–30S (1997).

Dr. med. M. Siepmann

Prof. Dr. Dr. med. W. Kirch

*Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Institut für Klinische Pharmakologie*

Fiedlerstraße 27

01307 Dresden

FAZIT

Die bisher vorliegenden Daten klinischer Studien sprechen dafür, daß durch Orlistat die Prognose von Patienten mit alimentärer Adipositas verbessert werden kann. Vor Anwendung sollte aber der mögliche Nutzen einerseits sowie UAW-Risiko und Kosten andererseits gegeneinander abgewogen werden.

Trovafloxacin – ein neues Fluorchinolon

Trovafloxacin (Trovan®) ist ein zur oralen und intravenösen Therapie geeignetes Breitspektrum-Chinolon-Antibiotikum.

Wirkung

Trovafloxacin hemmt zwei wichtige bakterielle Enzyme: die DNA-Gyrase und die Topoisomerase IV. Die MHK 90-Werte für gramnegative Keime liegen in der Größenordnung derer des Ciprofloxacins und Ofloxacins, die MHK 90-Werte für grampositive Keime dagegen sind günstiger als bei diesen: *S. aureus* 0,03–0,125, *S. aureus* (Oxacillin-resistent) jedoch 0,03–32 (!), *S. pneumoniae* 0,125–0,25, *S. pyogenes* 0,06–0,25, *S. viridans* 0,125–0,5. Hiermit ist eine gute Wirksamkeit bei klassischen Eitererregern und pulmonalen Infektionen zu erwarten.

Klinische Studien zeigten eine der Kombination Ciprofloxacin/Clindamy-

cin vergleichbare Wirksamkeit bei der nosokomialen Pneumonie, eine gleich gute Wirksamkeit wie Amoxicillin/Clavulansäure bei der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis bzw. bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und wie Imipenem/Cilastatin bei intraabdominellen Infektionen. Die Substanz kann somit als hochwirksam bei diesen Infektionen angesehen werden.

Indikation

Alle Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Erregern sowie Anaerobiern. Bei typischen Staphylokokken-Infektionen ist Zurückhaltung angezeigt! Als wichtigste Indikation wird man Infektionen mit unbekanntem Erregern ansehen müssen, bei denen nach dem klinischen Bild mit sehr verschiedenen Keimen oder Mischinfektio-

nen zu rechnen ist (z.B. nosokomiale Pneumonien, Beatmungspneumonien, intraabdominelle Infektionen).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone. Kinder, Jugendliche in der Wachstumsphase, Schwangere, Stillende.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Vordergrund stehen ZNS-Wirkungen wie Benommenheit (6,6%), „lightheadedness“ (2,6%) sowie Kopfschmerzen (4,6%). Wir beobachteten einen Fall der klassischen schweren psychischen Nebenwirkungen der Fluorchinolone: schwere Verwirrtheit, psychotisches Bild, vergleichbar einem Delirium tremens, mit promptem Abklingen innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen. Der Arzt sollte unbedingt auf Frühsymptome des beginnenden Syndroms achten (ggf. Meldung an die AkdÄ).

Die Phototoxizität scheint nicht größer zu sein als die von Ciprofloxacin. Veränderungen der Darmflora wurden gezeigt, waren aber nach Absetzen rasch wieder reversibel. Bisher wurden zwei Fälle einer pseudomembranösen Colitis berichtet.

Kinetik

Halbwertszeit etwa 11 Stunden (so daß nur einmal täglich dosiert werden muß). Trovafloxacin wird vorwiegend durch Konjugation metabolisiert, braucht daher bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht niedriger dosiert zu werden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 88%. Das Verteilungsvolumen ist wie bei allen Chinolonen extrem hoch, so daß es in zelluläre und transzelluläre Räume penetriert. Der Beitrag von Cytochrom P 450 zur Metabolisierung ist minimal, so daß keine relevanten Wechselwirkungen (z. B. mit Theophyllin) zu

erwarten sind. Antacida und eisenhaltige Präparate sowie Morphin vermindern die Bioverfügbarkeit.

Dosierung

200 bis 300 mg i.v. als Initialtherapie (1x tgl.), gefolgt von 200 mg oral (1x tgl.). Es stehen Durchstechflaschen mit 200 mg (40 ml) bzw. 300 mg (60 ml) als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sowie Tabletten zu 200 mg zur Verfügung.

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

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. K. von Bergmann, Bonn.

FAZIT

Trovafloxacin ist das erste bei uns verfügbare Fluorchinolon mit einer breiten Wirksamkeit, nicht nur im gramnegativen, sondern auch im grampositiven und Anaerobier-Bereich sowie gegenüber atypischen Erregern. Bezüglich der Toxikologie bestehen gegenüber den bekannten Fluorchinolonen keine grundsätzlichen Unterschiede. Die Substanz ist bei verschiedenen klinischen Situationen ebenso wirksam wie hochpotente Kombinationen anderer Antibiotika wie Imipenem/Cilastatin, Amoxicillin/Clavulansäure oder Ofloxacin/Clindamycin. Der Vorteil dürfte darin liegen, daß die Substanz i.v. und per os gegeben werden kann.

Was bringen die neuen Antidepressiva Sertralin und Nefazodon?

Sertralin

Sertralin (Zoloft®, Gladem®, Tagesdosis: 50–200 mg) ist der fünfte in Deutschland zugelassene selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (selective serotonin reuptake inhibitor = SSRI); die anderen SSRI sind: Citalopram (Cipramil®, Sepram®), Fluoxetin (z.B. Fluctin®), Fluvoxamin (z.B. Fevarin®) und Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®).

Diese SSRI unterscheiden sich in ihrem klinischen Wirkprofil kaum, bieten aber im Vergleich zu älteren Antidepressiva, vor allen Dingen den nicht-selektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI, teilweise identisch mit der Bezeichnung „Trizyklische Antidepressiva“), Verträglichkeitsvorteile, da SSRI im Gegensatz zu NSMRI keine anticholinerg ausgelösten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt, kognitive (z.B. mnestiche) Störungen aufweisen. Zudem wirken sie nicht wie die

NSMRI direkt kardiotoxisch, was insbesondere bei der Einnahme hoher Dosen (z.B. in suizidaler Absicht) ein Vorteil sein kann. Ihre Hauptnebenwirkungen sind Übelkeit und Unruhe/Schlaflosigkeit sowie Sexualstörungen aufgrund der starken Serotoninwiederaufnahme-Hemmung.

Während also pharmakodynamische Unterschiede der SSRI im Vergleich zu NSMRI klar zu formulieren sind, ist die Differenzierung der einzelnen SSRI vor allem aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften zu treffen. Sie beeinflussen unterschiedlich stark die Isoenzyme des hepatischen Cytochrom P 450-Systems. Von daher gesehen sollten die SSRI bevorzugt verordnet werden, die nur einen geringen Einfluß auf das CYP 450-System haben, wie Sertralin oder Citalopram (Tabelle 1).

Die SSRI Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin sind jedoch auch für die

Behandlung von Zwangsstörungen zugelassen, Paroxetin zusätzlich zur Therapie von Panikerkrankungen. Somit kann mit den letztgenannten Substanzen ein breiteres psychiatrisches Krankheitsspektrum als derzeit mit Sertralin behandelt werden. Darüber hinaus dürften freilich auch Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum bestehen. So werden, wie neuere Untersuchungen und auch die Daten der AkdÄ zeigen, Sexualfunktionsstörungen vergleichsweise häufiger unter Paroxetin beobachtet.

Nefazodon

Im Unterschied zu den bisher erwähnten SSRI hemmt Nefazodon (Nefadar®, Tagesdosis: 200–600 mg) die Serotoninwiederaufnahme schwächer, blockiert aber gleichzeitig einen speziellen 5-HT_{2A}-Serotonin-Rezeptor, der bei Stimulierung vor allem Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) hervorrufen kann. Somit bleibt als wirksamkeitsbestimmendes Prinzip die Stimulierung des nicht-blockierten 5-HT_{1A}-Rezeptors durch an der Wiederaufnahme gehindertes Serotonin. Nefazodon wirkt ähnlich antide-

pressiv wie Imipramin und wie die SSRI. Im Vergleich zu den NSMRI ist es besser verträglich (keine Blockade cholinerg, histaminerg oder adrenerg Rezeptoren, keine direkte Kardiotoxizität), wirkt aber sedierend und schlaffördernd. Anders als die meisten SSRI induziert es sehr viel weniger sexuelle Funktions-

störungen. Nefazodon ist ein starker Inhibitor des CYP 3A3/4 und kann daher entsprechende Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auslösen. Nefazodon ist ausschließlich zur Behandlung von Depressionen zugelassen.

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Peter Volz
Klinikum der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinik für Psychiatrie
Philosophenweg 3
07743 Jena

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin.

Tabelle 1

Inhibitorische Wirkung von SSRI auf Cytochrom P 450-Enzyme (+++ = stark, ++ = mäßig, + = mild, (+) = unwahrscheinlich, ↔ = widersprüchliche in vitro/in vivo-Befunde, ? = keine Daten. Wesentliche klinische Bedeutung für Arzneimittelwechselwirkungen hat nur eine starke inhibitorische Wirkung (+++).

	CYP 1A2	CYP2D6	CYP3A3/4	CYP 2C9/10	CYP 2C19
Citalopram	(+)	+	(+)	?	?
Fluvoxamin	+++	++	++	↔	++
Fluoxetin	(+)	+++	+	↔	++
Paroxetin	+	+++	(+)	(+)	?
Sertralin	(+)	+	(+)	(+)	(+)

aus: Gleiter CH: Pharmakokinetik. In: Gleiter CH, Volz HP, Möller HJ: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer. Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, 1998

(Vgl. hierzu auch Kap. 61 „Arzneiverordnungen“, 18. Auflage)

FAZIT

Sertralin ist ein weiterer Vertreter der SSRI. Im Gegensatz zu den anderen SSRI (mit Ausnahme von Citalopram) beeinflusst es das hepatische Cytochrom P 450-System in nur geringem Umfang. Nefazodon besitzt neben der antidepressiven auch eine schlaffördernde Wirkung. Es induziert deutlich seltener sexuelle Dysfunktionen, ist aber auch problematisch im Hinblick auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Beide Antidepressiva sind weitgehend frei von den typischen Nebenwirkungen der NSMRI. Außer den genannten Eigenschaften sind derzeit keine weiteren für die Depressionstherapie wichtigen Aspekte dieser beiden neu zugelassenen Substanzen erkennbar.

Aus der Praxis – für die Praxis

Differentialdiagnose einer stark juckenden Hauterkrankung

Ein 62jähriger Richter erkrankt Ende August an einer heftig juckenden Dermato- se, die sich in der Leistengegend und an den Streckseiten des Unterarmes bis etwa zum Ellenbogengelenk manifestiert. Man sieht eine makulöse Rötung, keine Papula, kein Nodulus, keine Vesiculae. An einigen Stellen kann man mit der Lupe etwa 2 mm lange Striche sehen, die – selbst mit Lupe schwer erkennbar – mit einem schwarzen Punkt enden.

Der Patient wird fachärztlich mit unspezifischen Mitteln wie Pruricalm® (Dermatotherapeutikum, kein Arzneimittel) ohne Erfolg behandelt. Aber auch eine corticoidhaltige Salbe bringt keine Besserung. Der Juckreiz raubt dem Patienten den Schlaf.

Unter welcher Erkrankung leidet der Patient?

Wie ist sie zu behandeln?

Der Patient wandte sich an einen anderen Arzt, der unter der richtigen Diagnose einer Trombidiose Jacutin®Emulsion (Lindan) verordnete, worauf die Erkrankung prompt verschwand.

Die Trombidiose, auch Ernte- oder Heukrätze genannt, wird hervorgerufen durch Milbenlarven mehrerer Arten der Gattung Neotrombicula. Diese Milben finden sich z.B. auf Gräsern. Tatsächlich hatte dieser Patient sich viel im eigenen Garten aufgehalten und dort infiziert.

HÖ

Die preisgünstige Verordnung

Cimetidin

Aus Platzgründen werden an dieser Stelle nicht alle Fertigarzneimittel als Säulendiagramme abgebildet, sondern

lediglich die drei preiswertesten und drei teuersten. Die kompletten Übersichten können aber per Fax-Polling über den Arzneimittel-Informationsdienst abgerufen werden.

Rufnummer: 0190 / 36164 - 533 (PMS, DM 1,21/Min.)

Die für den Preisvergleich aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.

Cimetidin Tabletten/Filmtabletten, 200 mg, 50 Stück, FB: 26,73 DM

Cimetidin AL 200	13,33
Cimetidin Atid 200	13,33
Cimebeta 200	13,49
Cime-Sanorania 200, Cime-Eu Rho 200, Cimetidin acis 200, Cimetidin 200 PB, Cim-Lich 200, Cimehexal 200, Cimemerck 200 mg, Tagamet 200 Servopharma, Tagamet 200 Kohl Pharma, Tagamet 200 MTK Pharma, Tagamet 200 Beragena, Tagamet 200 Emra Med, Cimetidin 200 Heumann	
FB Altramet 200	26,73
FB Tagamet 200 Smithkline B Pharma	26,73
FB Ulcobloc 200	26,73

Cimetidin Tabletten/Filmtabletten, 400 mg, 50 Stück, FB: 47,56 DM

Cime 400 mg AbZ	13,98
Cimetidin VP 400 Hommel	14,00
Cimetidin Atid 400	18,54
Cimetidin AL 40, CimSigma 400, Cimebeta 400, Cime-Sanorania 400, Cime-Eu Rho 400, Cimetidin 400 PB, Cimemerck 400 mg, Cimetidin 400 v.ct, H2 Blocker-ratiopharm 400, Cimehexal 400, Cimetidin acis 400 Filmtabletten, Cimetidin acis 400 mg Tabletten, Cim-Lich 400, Cimetidin 400 Stada, Ciuk 400, Tagamet 400 Servopharma, Tagamet 400 Oblong-Filmtabletten Beragena, Tagamet 400 Kohl Pharma, Tagamet 400 MTK Pharma, Tagamet 400 Emra Med, Cimetidin 400 Heumann, Azucimet-400, Cime-Puren 400, Sigacimet 400, Altramet 400, Cimet mite, Dura H2 400, Gastroprotect 400	
FB Tagamet 400 Smithkline B Pharma	47,56
FB Ulcolind H2 400	47,56
FB Ulcobloc 400	47,56

Cimetidin Tabletten/Filmtabletten, 800 mg, 50 Stück, FB: 84,62 DM

Cime 800 mg AbZ	27,87
Cimetidin VP 800 Hommel	27,90
Cimetidin Atid 800	37,24
Cimetidin AL 800, CimSigma 800, Cimebeta 800, Cimetidin 800 v.ct, Cime-Sanorania 800, Cime-Eu Rho 800, Cimetidin 800 PB, Cimehexal 800, H2 Blocker-ratiopharm 800, Cimetidin acis 800, Cimemerck 800 mg, Cim-Lich 800, Cimetidin 800 Stada, Tagamet 800 Emra Med, Ciuk 800, Cimetidin 800 Heumann, Cime-Puren 800, Sigacimet 800, Altramet 800, Azucimet-800, Cimet, Dura H2 800, Gastroprotect 800	
FB Tagamet 800 Smithkline B Pharma	84,62
FB Ulcolind H2 800	84,62
FB Ulcobloc 800	84,62

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand: 1. 3. 1999); alle Preisangaben in DM.

Selbstverordnung der postkoitalen Pille

Glasier und Baird (1) beschäftigen sich mit dem Effekt einer rezeptfrei abgebenen „Postkoital-Pille“ im Sinne der „Notfallkontrazeption“.

548 Frauen, denen ein dem in Deutschland erhältlichen Tetragynon® (Levonorgestrel, Ethinylestradiol) äquivalentes Medikament zur Verfügung gestellt wurde, standen einer Kontrollgruppe von 522 Frauen gegenüber, die sich bei Bedarf die Postkoital-Pille auf Rezept nach ärztlicher Verordnung beschaffen mußten.

Aus der Fülle der beschriebenen Ergebnisse sind relevant:

- Die zur Behandlungsgruppe gehörenden Frauen waren eifriger hinsichtlich der Ausfüllung und Rücksendung des vor Beginn der Studie versandten Fragebogens.
- Die Frauen, die den Fragebogen zurückschickten, waren älter als die der Kontrollgruppe.
- Während der Beobachtungszeit entstanden in der Behandlungsgruppe 18 nicht beabsichtigte Schwangerschaften, in der Kontrollgruppe 25.
- Ernstzunehmende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.
- 42 % der Frauen in der Behandlungsgruppe und 54 % in der Kontrollgruppe waren bereit, 5 bzw. 8 englische Pfund (ca. 14,50 bzw. 23,20 DM) für die „Notfallkontrazeption“ zu bezahlen.
- Eine wichtige Aussage: die Möglichkeit zur „Notfallkontrazeption“ hat die klassischen Kontrazeptionsmethoden nicht verdrängt! Bemerkenswert ist also, daß auch die zur Behandlungsgruppe gehörenden Frauen ihr kontrazeptives Verhalten durch die einfache Erreichbarkeit der Postkoital-Pille nicht veränderten.

Kommentar

Sicher ist es richtig, ein „Notfallpräparat“ über den unkompliziertesten Weg verfügbar zu machen. Im Kontrazepti-

onsverhalten sind aber nationale Unterschiede auch innerhalb der europäischen Länder festzustellen. Auch gibt es in der Erreichbarkeit der Ärzte und hinsichtlich des Verhaltens der Frauen große Unterschiede. Insofern sind alle Ergebnisse dieser Studie sicher nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar.

Es ist die Frage, ob bei der faktisch permanenten Verfügbarkeit von Ärzten und Kliniken in Deutschland und einer zulässigen Latenz zwischen dem Ereignis und der Einnahme der „Notfall-Pille“ von 48 bis max. 72 Stunden eine generelle Empfehlung dieser Methode ausgesprochen werden sollte.

Auch wenn ernstzunehmende gesundheitliche Schäden von 4 Tabletten mit jeweils 0,25 mg Levonorgestrel und 0,05 mg Ethinylestradiol (Tetragynon®) nicht zu erwarten sind, hat sich doch in Deutschland eine gynäkologische und gegebenenfalls internistische Untersuchung vor Rezeptieren der ersten hor-

Effektive und preiswerte Therapie bei akuter Sinusitis

In einer Metaanalyse untersuchten die Autoren 27 Arbeiten zur Behandlung einer unkomplizierten akuten Sinusitis bzw. Exazerbation einer chronischen Sinusitis bei insgesamt 2.717 Patienten. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Amoxicillin bzw. Cotrimoxazol gegen Placebo oder gegen neuere, teurere Antibiotika. Endpunkte waren Therapieversagen oder Heilung – beurteilt nach klinischen Gesichtspunkten.

Antibiotika verringerten das Versagen gegenüber Placebo lediglich auf die Hälfte, was offenbar für eine hohe Spontanheilungsquote der Erkrankung

monellen Kontrazeption bewährt, eine Untersuchung, die bei frei im Handel verfügbaren postkoitalen Pillen nicht garantiert wäre. Auch sollte berücksichtigt werden, daß bei freier Anwendung der „Notfallkontrazeption“ zumindest Beunruhigung und „Zyklusstörungen“ mit entsprechenden Arztbesuchen provoziert würden.

Nach Meinung des Kommentators wäre vor der Einführung einer freien Verfügbarkeit eine entsprechende Studie in Deutschland erforderlich. Jedenfalls aber sollten die Ärzte (vor allem Nicht-Gynäkologen) über die Sicherheit der Notfallkontrazeption bei Einhaltung des wünschenswerten bzw. noch tolerierbaren Zeitintervalls unterrichtet sein.

Literatur

Glasier A, Baird D: The Effects of Self-Administering Emergency Contraception. *N Engl J Med* 339: 1–4 (1998)

*Prof. Dr. med. Walther Kuhn
Universitäts-Frauenklinik
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen*

spricht. Das Versagensrisiko war unter der Behandlung mit Amoxicillin oder Cotrimoxazol nicht höher als bei den Patienten, die neuere Antibiotika erhalten hatten. Die Autoren schließen daraus, daß diese preiswerten Standardantibiotika genauso effektiv sind wie neuere und teurere Substanzen.

Literatur

de Ferranti SD et al.: Are amoxycillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *Brit Med J* 317: 632–637 (1998)

HÖ

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

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

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

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

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

Ergebnis

Das günstigste Kosten-Nutzen-Verhältnis stellt OCM (Modell 1/Strategie 2) dar, obwohl es nicht die höchste Eradikationsrate aufweist. Zwar erreicht man mit der Strategie OCM + UBT + OCM eine Eradikationsrate von 97 %, aber die Kosten pro Patient für die 6 % zusätzlich eradizierten Patienten sind dreimal so hoch. Die Autoren raten daher von einer generellen Eradikationskontrolle mit einem Atemtest ab, da die Kosten für 91 % der primär erfolgreich Eradizierten ohne Nutzen zu Buche stehen. Als Kompromiß schlagen sie vor, daß nur die Patienten getestet und ggf. nochmals therapiert werden sollten, die erneute Beschwerden aufweisen.

Die Kosten für die verschiedenen Eradikationsschemata liegen in Deutschland

deutlich über denen in Großbritannien, z.B. 29,20 £ für OCM (entsprechend ca. 85 DM) stehen ca. 280 DM hierzulande gegenüber. Dennoch sind die Schlußfolgerungen für den wirtschaftlichen Umgang übertragbar.

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

Literatur

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

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

Modell 1		
Strategie	Eradikationsrate	Kosten in Englischen Pfund £
1. OAM	85 %	20.20
2. OCM	91 %	29.20
3. OAM + UBT + OCM	94 %	55.38
4. OCM + UBT + OCM	97 %	62.63

Modell 2		
Strategie	Eradikationsrate	Kosten in Englischen Pfund £
1. OAM + UBT	85 %	50.68
2. OCM + UBT	91 %	60.37
3. OAM + UBT + OCM + UBT	94 %	59.74
4. OCM + UBT + OCM + UBT	97 %	65.80

FAZIT

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

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

„Das Geschäft mit der Angst“ – Esbericum für den Seeleninfarkt

Liebe Kollegin, lieber Kollege,

es verwundert immer wieder, welchen Einfallsreichtum Pharmaunternehmen an den Tag legen, wenn es darum geht, ihre Produkte an den Mann bzw. die Frau zu bringen. Man denke nur an das Stichwort „Abverkauf“. Dabei scheint es eine ausgeprägte Korrelation zwischen dem Grad der zweifelhaften Wirksamkeit der Präparate und der Kreativität der Marketing-Aktivitäten der entsprechenden Hersteller zu geben. Wenn doch auch ähnliche Kreativität bei der pharmakologischen Untersuchung zur Wirksamkeit solcher Arzneimittel entwickelt würde...

Wir geben Ihnen nachfolgend wörtlich ein Schreiben der Pharmafirma Schaper & Brümmer an alle Apotheken zur Kenntnis. Unserer Meinung nach erübrigt sich jeder weitere Kommentar.

Dr. med. Karl-Heinz Munter

An alle Apotheken

Esbericum

Salzgitter im Februar 1999

Sehr verehrte Frau Apothekerin,
sehr geehrter Herr Apotheker,

es lohnt sich, wenn Sie Esbericum in Ihrer Apotheke besonders in den Vordergrund stellen.

- Starke Nachfrage. Zum Beispiel leiden ca. 20 Mio. Deutsche unter Ängsten, Antriebsschwäche und depressiven Verstimmungen.
- Starkes Interesse. Stern, Focus und viele andere Zeitschriften haben in der letzten Zeit über Depressionen, Angst und „Seeleninfarkt“ berichtet.
- Starker Trend. Immer mehr Menschen entscheiden sich für Naturarzneimittel, die gute Wirkung mit guter Verträglichkeit verbinden.
- Starke Werbung. Wir unterstützen Ihren Abverkauf mit einer großen und reichweitenstarken Werbekampagne in allen wichtigen Publikumszeitschriften und einem effizienten Verkaufsförderungs-Sortiment.
- Starker Vertriebswert. Esbericum ist ausschließlich in der Apotheke erhältlich.
- Starke Konditionen. Für das Esbericum-HV-Display gibt es 24% Bar-Rabatt zuzüglich Großhandelsrabatt.

Gute Voraussetzungen für ein gutes Ergebnis, wie wir meinen.

Bestellen Sie jetzt!

Mit freundlichen Grüßen

Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Geschäftsbereich Marketing + Vertrieb

AkdÄ – In eigener Sache

AID-Faxdienst – ein Service Ihrer Arzneimittelkommission

Mit dem AID-Faxdienst können Sie sich ständig über aktuelle Themen rund um das Arzneimittel informieren. Der AID-Faxdienst steht Ihnen täglich 24 Stunden zur Verfügung.

Das aktuelle Inhaltsverzeichnis erhalten Sie, wenn Sie Ihr Faxgerät auf Abruf stellen und folgende Rufnummer wählen:

0190/36 164 000
(1,21 DM/Minute, PMS)

Sollten Sie Anregungen, Kritik oder Fragen zu unserem AID-Faxdienst haben, rufen Sie uns einfach an: 0221/40 04-5 19,

oder schreiben Sie an:
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft
Dr. H. Düppenbecker
Aachener Straße 233-237
50931 Köln
Fax: 0221/40 04-539

AkdÄ – Personalien

Professor Dr. med. Knut-Olaf Haustein
geb. 20. 9. 1934 in Dresden, verheiratet
seit 1967 mit Dr. med. Heidi Haustein,
Kinder Andreas Michael und Maria
Christine.

Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Professor für Klinische Pharmakologie (C4), Klinikum der Universität Jena, Klinische Pharmakologie Erfurt, Nordhäuser Str. 78, 99089 Erfurt, Tel.: 03 61/ 741 12 01, Fax: 03 61/741 12 00, e-mail: haustein@zmkh.ef.uni-jena.de.

AkdÄ-Vorstandsmitglied seit 1994, Mitglied Redaktionsausschuß AVP.

1952 Abitur, 1952–1957 Medizinstudium in Leipzig, 1957 Promotion, 1967 Habilitation an der Medizinischen Akademie Erfurt.



1978 o. Professor für Klin. Pharmakologie, 1978–1984 Leiter d. Abt. Klin. Pharmakologie, 1984–1993 Direktor d. Inst. f. Klin. Pharmakologie, Med. Hochschule Erfurt, ab 1994 Prof. f. Klin. Pharmakologie d. Univ. Jena, 1995–1997 Gastprofessor f. Klin. Pharmakologie a. d. Univ. Erlangen-Nürnberg.

Forschung: Pharmakologie und klinische Pharmakologie partialsynthetischer Digitalisglykoside, oraler Antikoagulanzen (Phenprocoumon) und Phytomenadion-Antagonismus, ¹⁴C-Aminopyrin-Atemtest, Mikrozirkulationsstudien m. versch. Arzneimitteln u. m. Nicotin (Raucherentwöhnung).

Publikationen: 3 Monographien, 100 wiss. Originalmitteilungen, 211 Vorträge a. wiss. Veranstaltungen.

Mitgliedschaften: New York Academy of Sciences, Dt. Ges. f. Pharmakologie und Toxikologie, Dt. Ges. f. Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Dt. Ges. f. Klin. Pharmakologie; Vorsitzender Ärzteausschuß Arzneimittelsicherheit beim BfArM, Vorsitzender d. Dt. Ges. f. Nikotinforschung e. V.

Hobbys: Klassische Musik, bildende Kunst, Literatur.

Dr. med. Karl-Heinz Munter

geb. 26. 7. 1953 in Berlin, verheiratet
seit 1979, eine Tochter

Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Str. 233–237, 50931 Köln, Tel.: 0221/4004-525, Fax: 0221/4004-539

1972 Abitur, 1972–1973 Bundeswehr, 1974–1985 Studium der Chemie und Medizin in Hamburg, 1985–1986 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Anästhesiologie an der Universität Hamburg, 1986–1988 Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus Stade, Innere Medizin, Kardiologie und Intensivmedizin. 1988–1991 Leitungsfunktionen in der pharmazeutischen Industrie, seit 1991 Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.



Forschung: 1981–1986 Grundlagenforschung in der Abteilung „Molekularbiologie“ der Universität Hamburg. Forschungsgebiet: „Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase und Ionenflußverhalten bei der Induzierung der terminalen Differenzierung von Erythroleukämischen Zellen.

Publikationen: Mitherausgeber eines wissenschaftlichen Buches, mehrere Buchbeiträge, ca. 70 Publikationen und Vorträge. Regelmäßige Vorlesungen für Medizin- und Pharmaziestudenten an der Universität des Saarlandes.

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie. Mitglied der CDU des Kreises Neuss, Mitglied des Sozial- und Gesundheitsausschusses des Kreises Neuss, Mitglied des Verwaltungsrates der Städtischen Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus.

Seit 1991 regelmäßige Teilnahme am Notdienst der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, Kreisstelle Neuss. Seit 1995 Koordination und aktive Teilnahme am polizeiärztlichen Dienst des Kreises Neuss.

Hobbys: Politik, Computer, Reisen.