



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. K.-O. Hausteil;
Prof. Dr. med. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
E. Besche; R. Bartscherer; S. Horres

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, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11 / 905 35 86, Telefax: 02 11 / 905 36 36
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 2000

Editorial

3. Februar: Tag des Heiligen Blasius,
Schutzpatron gegen Halsschmerzen Seite 2

Therapie aktuell

Aktuelle Malariaprophylaxe Seite 2
Inhalative Glucocorticoidtherapie bei Asthma bronchiale –
was kann heute als Optimum gelten? Seite 5
Inhalationstherapie mit Druckluft- und Ultraschallverneblern Seite 7
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Datenübersicht Seite 9

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Zanamivir Seite 9
Moxifloxacin – ein neues Fluorochinolon der 4. Generation Seite 11
Was leistet Acamprosat? Seite 13

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aus der 69. Sitzung des Ausschusses
„Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ Seite 14
Schwere und tödlich verlaufende Nebenwirkungen
im Zusammenhang mit der Einnahme von Viagra® Seite 15
Warn-Signale Seite 16

Die preisgünstige Verordnung

Enalapril Seite 17

Zitate

Lamivudin in der Therapie der chronischen Hepatitis B –
eine Ein-Jahres-Beobachtung Seite 17
Clindamycin und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe Seite 18
Metformin bei Insulin-behandeltem Typ 2-Diabetes Seite 18

... was uns sonst noch auffiel

Funktionelle Lebensmittel –
Segen für die Gesundheit oder Quacksalberei? Seite 19
Merck-Würdigkeiten: Hersteller ruft zum
Verordnungswettbewerb Seite 20

3. Februar: Tag des Heiligen Blasius, Schutzpatron gegen Halsschmerzen

In der modernen Welt wird wahrscheinlich einem Gebet an den Heiligen Blasius nicht mehr so große Wirkungskraft gegen saisonbedingte Halsschmerzen, Erkältung oder grippalen Infekt zugeschrieben. Da gibt es heute – mögen die Pharmakologen reden, was sie wollen – Besseres! Eine meinem seelischen und körperlichen Wohlbefinden zugetane und besorgte ältere Dame nahm meine erkältungsbedingt etwas angegriffene Stimme am Telefon zum Anlass, mich beim nachfolgenden Besuch mit einer heißen „LEMSIP-Limonade“ zu empfangen.

Die kleinen Tütchen, deren Inhalt sie mehrfach am Tag in einem Glas heißem Wasser aufgelöst zu sich nimmt, bekomme sie von ihrer Schwester in England. Sie seien dort in jedem „Tante-Emma-Laden“ erhältlich. Ich gucke mir eines dieser grünen Tütchen etwas näher an: „LEMSIP“ steht darauf, „Cold + Flu –

Original Lemon“. Nur mühsam erschließt sich meinem durch falsche Brille geschwächten pharmakologischen Blick die auf der Rückseite vorhandene zusätzliche Information in Kleinstdruck: „Each sachet of powder contains Paracetamol Ph. Eur. 650 mg; Phenylephrin HCL BP 10 mg; Vitamin C... 50 mg, Total sugar 2,9 g etc.“ Irgendwo steht auch zu lesen, dass dies nicht für Kinder unter 12 Jahren gemeint sei und man nicht mehr als 4 Päckchen davon in 24 Stunden einnehmen solle. Nun, ich meinte immer, in England ginge es in Sachen Arzneitherapie besonders rational zu. Aber vielleicht ist dies eine spezielle Facette des viel gerühmten britischen common sense?

Die Dame antwortete auf meine mit Nachdruck dargestellten pharmakologischen Bedenken mit einer schlagenden Kasuistik: Sie nehme dies immer, mehrfach am Tag, wenn ihr nicht ganz

gut sei, und sie fühle sich danach wie neu geboren. Übrigens brauche sie es eigentlich nicht in England zu bestellen, denn es gebe ja Entsprechendes auch in Deutschland. Mein noch größeres Erstaunen darüber konterte sie, indem sie mir ein doppelt so großes Pulverpäckchen von „CONTAC Erkältungs-Trunk Forte mit dem Geschmack der heißen Zitrone“ vorführte. Wirksam soll es sein gegen „Fieber, Schnupfen, Husten, Hals-, Kopf- und Gliederschmerzen“. Die Zusammensetzung ist sehr ähnlich. Der Nachteil sei nur, dass es in Deutschland apothekenpflichtig sei...

Heiliger Blasius – hilf!

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

Therapie aktuell

Aktuelle Malariaphylaxe

Prinzip

Bei der Beratung des Reisenden muss man das Risiko, an einer Malaria zu erkranken und evtl. an dieser zu versterben, und das Risiko, gesundheitliche Schäden durch Nebenwirkungen der Prophylaxe zu erleiden, gegeneinander abwägen. Das Malariarisiko bei Reisen nach West- oder Ostafrika liegt etwa bei 2–4% pro Monat. In Deutschland liegt die Letalität bei an Malaria erkrankten

Reisenden mit 2,4% vergleichsweise hoch. Von 10 000 Reisenden werden also ohne Prophylaxe 4–8 an einer Malaria sterben. Das Malariarisiko bei Reisen nach Asien und Südamerika ist bedeutend geringer. Angaben über die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) schwanken naturgemäß; man geht bei Mefloquin im Allgemeinen von 0,1–1% schweren Nebenwirkungen aus.

Die Entscheidung über die Art der Malariaphylaxe muss anhand des konkreten Reisezieles sowie der Reisezeit, der Reisedauer und des Reisetyps vom Arzt individuell getroffen werden. Dabei sind auch die persönlichen Umstände des Reisenden (z. B. Vorerkrankungen, Unverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme usw.) zu berücksichtigen. Es empfiehlt sich, dabei nach einer Checkliste vorzugehen (Tabelle 1).

Tabelle 1

Checkliste für die Malariaberatung durch den Arzt

1. Aufklärung des Reisenden über das Malariarisiko
2. Schwangeren Frauen und Reisenden mit Kleinkindern vom Aufenthalt in Malariagebieten grundsätzlich abraten
3. Information über Maßnahmen zur Vermeidung von Insektenstichen
4. Warnung, dass eine Malariaerkrankung trotz einer Chemoprophylaxe auftreten kann
5. Information über die Symptome einer Malaria; Hinweis auf Notwendigkeit, bei diesen Symptomen einen Arzt aufzusuchen
6. Frage nach vorbestehenden Krankheiten, regelmäßiger Medikamenteneinnahme und nach Allergien; bei Frauen Frage nach Schwangerschaft oder Kinderwunsch
7. Frage nach geplanten Aktivitäten während der Reise, z. B. Tauchen und Bergsteigen
8. Aufklärung über Medikamenteneinnahme, Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen
9. Hinweis auf die Notwendigkeit der prophylaktischen Einnahme auch nach Verlassen des Malariagebietes
10. Hinweis auf Verhalten im Krankheitsfall nach der Reise (z. B. bei Fieber unbedingt Arzt aufsuchen)

Empfehlungen für Reisegebiete

In Ländern ohne Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme wird eine Prophylaxe mit Chloroquin durchgeführt, in Ländern mit hoher Malariaprävalenz und häufigen Resistenzen mit Mefloquin, in Ländern mit eher geringer Malariaprävalenz und seltenen Resistenzen mit Chloroquin und Proguanil.

Für den Fall einer möglichen ungenügenden Chemoprophylaxe kann der Reisende eine therapeutische Dosis eines Reservemittels mitführen, das bei malariaverdächtigen Symptomen und nicht erreichbarer ärztlicher Hilfe eingenommen wird (notfallmäßige Selbstbehandlung oder „Stand-by“-Behandlung).

Neu sind immunchromatographische Tests zur qualitativen Identifizierung von verschiedenen Plasmodien-Antigenen im Vollblut (ParaSight® Test, RIDA Malquick Kombi®, OptiMAL® Test). Falsch-negative Ergebnisse auch bei hohen Parasitendichten sprechen dagegen, dem Reisenden einen solchen Schnelltest mitzugeben, um nach Testergebnis zu entscheiden, ob eine *Stand-by*-Therapie durchgeführt werden soll.

In Tabelle 2 wird eine Orientierungshilfe für die wichtigsten Urlaubsländer gegeben. Im Einzelfall können unter Berücksichtigung individueller Gesichtspunkte beim Reisenden (z. B. Aufenthalt nur in Großstädten, Aufenthalt nur für wenige

Tage, Unverträglichkeiten usw.) andere Empfehlungen notwendig werden.

Chemoprophylaxe

Chloroquin: Als UAW treten gelegentlich kurzfristige Magenbeschwerden, Augenflimmern und Schwindel auf. Bleibende Schäden der Netzhaut sind in seltenen Fällen nur bei Dauereinnahme über Jahre zu erwarten. Chloroquin ist auch bei Schwangeren und Kleinkindern einsetzbar. Es ist kontraindiziert bei Psoriasis und Porphyrie. Bei Epileptikern unter adäquater Therapie kann Chloroquin in Abwägung des Malariarisikos u. U. gegeben werden. Dosierungen: siehe Tabelle 3.

Proguanil: Als UAW können vorübergehender Haarausfall oder Magenbeschwerden, sehr selten auch Mundulzerationen auftreten. Proguanil kann nach bisherigem Wissensstand auch bei Schwangeren und Kleinkindern eingesetzt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden (Kreatinin-Clearance 20–60 ml/min: 100 mg/Tag; 10–20 ml/min: 50 mg jeden zweiten Tag; <10 ml/min: 50 mg einmal wöchentlich).

Mefloquin: Es können Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle) oder psychiatrische Störungen (z. B. Schlafstörungen, Angstgefühle, Halluzinationen, Psychosen) auftreten. Daher sollten weder Personen

mit psychischen Erkrankungen oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte noch Personen mit verantwortungsvoller Tätigkeit und besonderen Anforderungen an die räumliche Orientierung (z. B. Piloten, Gerätetaucher, Bergsteiger u. ä.) eine Prophylaxe mit Mefloquin betreiben.

Als weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und selten allergische Hautreaktionen beobachtet worden. Mefloquin sollte nicht bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen des Herzens sowie gleichzeitig mit Medikamenten vom Chinidin-Typ gegeben werden. Schwangere im 1. Trimenon und Kleinkinder unter 5 kg Körpergewicht sollten Mefloquin nicht einnehmen. Während der Einnahme und nach der letzten Einnahme von Mefloquin ist noch für 3 Monate eine Schwangerschaft zu verhüten. Mefloquin wird vorwiegend über die Leber metabolisiert und ausgeschieden, eine Dosisreduktion ist auch bei Dialyse-Patienten nicht erforderlich.

Doxycyclin: Die Einnahme sollte mit viel Flüssigkeit (keine Milch!) erfolgen, um Schleimhautschäden im Ösophagus zu verhindern. Es können phototoxische Reaktionen an belichteten Hautarealen auftreten. Schwangere und Kinder unter 8 Jahren dürfen kein Doxycyclin erhalten. Doxycyclin wird eingesetzt und ist indiziert in Gebieten mit Mefloquin-Resistenzen wie z. B. den Grenzgebieten Thailands zu Kambodscha und Myanmar (Burma).

Tabelle 2:
Empfehlungen für die wichtigsten Reisegebiete

Ägypten	geringes Malariarisiko von Juni bis Oktober in El Fayoum, Malariaphylaxe in der Regel nicht erforderlich
Brasilien	Malariaphylaxe mit Mefloquin empfohlen für ländliche Gebiete in den 9 Staaten der „Legal Amazonia“-Region; die gesamte Ostküste sowie die an der Küste liegenden Provinzen südlich von Fortaleza sind malariafrei
Dominikanische Republik	bei mehrtägigen Reisen ins Landesinnere Chemoprophylaxe mit Chloroquin zu empfehlen; in der letzten Zeit Malariafälle auch in der Provinz La Altagracia, deshalb Reisenden in die Touristenressorts um Punta Cana, Playa Juanillo und Playa Bavaro im Südosten der Insel ebenfalls Prophylaxe mit Chloroquin anheimstellen.
Indien, Nepal, Sri Lanka	für diese Gebiete Prophylaxe mit Chloroquin und Proguanil unter Mitnahme einer Notfallmedikation empfohlen; Gebiete im Himalaya oberhalb 2500 m sind malariafrei
Indonesien, West-Malaysia	Prophylaxe mit Chloroquin unter Mitnahme einer Notfallmedikation empfohlen; unter Umständen (zum Beispiel auf Bali und Java) ist auch nur die Mitnahme eines Malariamedikamentes zur Notfalltherapie ausreichend
Marokko	sehr geringes Malariarisiko, Malariaphylaxe in der Regel nicht erforderlich
Mexico	Chloroquin in ländlichen Regionen an der Pazifikküste und im Süden
Republik Südafrika	Malariaphylaxe nur für das Grenzgebiet zu Simbabwe und Mosambik mit Mefloquin oder mit Chloroquin und Proguanil unter Mitnahme einer Notfallmedikation; für Kurzaufenthalte im Krügerpark ist die Mitnahme eines Malariamedikamentes zur Notfalltherapie ausreichend
Thailand	Bangkok und Pattaya mit näherer Umgebung, Chiang-Mai und nähere Umgebung, größere Städte in Südthailand und dortige Inseln (Phuket, Ko Samui usw.): für diese Gebiete medikamentöse Prophylaxe entbehrlich; übrige Landesteile: für diese Gebiete neben konsequentem Mückenschutz kontinuierliche Prophylaxe mit Mefloquin empfohlen; Grenzgebiete zu Burma, Laos und Kambodscha: Doxycyclin
Tropisches Afrika (inkl. Madagaskar), z.B. Kenia	im Allgemeinen Prophylaxe mit Mefloquin empfohlen; in Ausnahmefällen kommt auch eine Kombination aus Chloroquin und Proguanil unter Mitnahme einer Notfallmedikation in Frage
Türkei	geringes Malaria tertiana-Risiko in Südost-Anatolien und an der türkischen Riviera; Malariaphylaxe in der Regel nicht erforderlich
Tunesien	kein Malariarisiko
Venezuela	Caracas, Isla Marguerita und die Küstenregion sind malariafrei; Prophylaxe empfohlen mit Mefloquin für Reisen ins Inland zum Orinoco-Fluss, in die Regionen südlich des Orinoco und zu den Grenzgebieten nach Brasilien, Kolumbien und Guayana

Informationsmöglichkeiten

Empfehlenswert zur schnellen Information ist die von der WHO jährlich herausgegebene Broschüre „International Travel and Health. Vaccination Requirements and Health Advice“. Die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) können angefordert werden beim Info-Service der DTG, Postfach 40 04 66 in 80704 München. Internetanschriften siehe Tabelle 4.

Tabelle 4
Internet-Anschriften für Auskünfte zur Malariaphylaxe

- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG): www.dtg.mwn.de/malaria/malproph.htm
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): www.cdc.gov/travel/index.htm
- World Health Organization (WHO): www.who.int/ith/index.html

Tabelle 3:

Dosierungen von Antimalariamitteln zur Prophylaxe und notfallmäßigen Selbstbehandlung

Arzneimittel (Handelsname)	Prophylaxe (1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet)	notfallmäßige Selbstbehandlung
Chloroquin (z. B. Resochin®, Generika)	300 mg Chloroquin-Base pro Woche; bei über 75 kg KG: 450 mg pro Woche	initial 600 mg Chloroquin-Base, 6 Stunden später 300 mg, am nächsten Tag 300 mg, am übernächsten Tag 300 mg Chloroquin-Base
Proguanil (Paludrine®)	200 mg pro Tag (zusätzlich zum Chloroquin ¹)	nicht geeignet
Mefloquin (Lariam®)	250 mg pro Woche ²	750 mg, nach 6–8 Stunden weitere 500 mg, nach weiteren 6–8 Stunden weitere 250 mg
Doxycyclin (z. B. Vibramycin®, Generika)	100 mg pro Tag	nicht geeignet
Artemisinin und Derivate	nicht geeignet	nicht empfohlen
Chinin (Chininum hydrochloricum 0,25g)	nicht geeignet	3 x 500 mg pro Tag für 7–10 Tage
Atovaquon/Proguanil (Malarone®)	noch nicht ausreichend evaluiert	1000 mg/400 mg als Einmaldosis an drei aufeinander folgenden Tagen

¹ in Frankreich wird die tägliche Einnahme eines Kombinationspräparates mit 100 mg Chloroquin und 200 mg Proguanil (Savarine®) empfohlen² bei erstmaliger Mefloquineinnahme Beginn der Prophylaxe drei Wochen vor Reise zur rechtzeitigen Feststellung von Nebenwirkungen

*Priv. Doz. Dr. med. Gerd D. Burchard
Institut für Tropenmedizin
Spandauer Damm 130, 14050 Berlin*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. U. Schwabe, Heidelberg.

Inhalative Glucocorticoidtherapie bei Asthma bronchiale – was kann heute als Optimum gelten?

In Europa wird – im Gegensatz zu den USA – seit den sechziger Jahren die inhalative Applikation von Glucocorticoiden bei Asthma bronchiale in den Vordergrund gestellt. Die inhalative Applikation ist keine ausschließlich lokale Therapie: Auch unter optimalen Bedingungen gelangen nur etwa 10–30 % der aus einem Dosieraerosol freigesetzten

Wirkstoffmenge in die Atemwege; der Rest wird auf der Mund- und Rachenschleimhaut abgelagert, von dort verschluckt und ggf. wie eine orale Arzneiform resorbiert. Trotz dieser Einschränkung wird aber durch die inhalative Applikation die Verträglichkeit erheblich verbessert, sodass die „Cortisonangst“ nicht mehr gerechtfertigt ist.

Applikationssysteme

Zur inhalativen Applikation der Glucocorticoide steht heute eine Vielzahl höchst unterschiedlicher Applikationssysteme zur Verfügung. Zwischen den einzelnen Geräten bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich der Lungendeposition der Wirkstoffe, aber

auch bezüglich der Einatemstärke, die der Patient aufbringen muss, um den Wirkstoff überhaupt in seine Atemwege zu befördern.

Das traditionelle Dosieraerosol ist mit dem Nachteil behaftet, dass der Patient sehr intensiv in der Handhabung unterwiesen werden muss und es dann doch nicht optimal macht. Auch besteht das Treibmittel aus Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffen (FCKW), deren Produktion mittlerweile außer für den Gebrauch in Dosieraerosolen verboten ist. Alternativ werden in den letzten Jahren mehr und mehr Pulverinhalatoren angeboten. Hier muss der Patient durch den eigenen Einatemstrom die Freisetzung des Wirkstoffes auslösen und ihn in seine Atemwege befördern. Der Patient muss somit nicht mehr die komplizierten Koordinationsmanöver wie bei den Dosieraerosolen durchführen. Andererseits ist es möglich, dass schwerkranke Patienten nicht mehr die erforderliche Einatemstromstärke aufbringen, um die Geräte wirkungsvoll zu betreiben. Dies betrifft aber nur einen sehr kleinen Teil der Patienten. Im Übrigen wird auch für den ordnungsgemäßen Betrieb eines Dosieraerosols eine gewisse Einatemstromstärke benötigt, die in derselben Größenordnung liegt, die für Pulverinhalatoren angegeben wird.

Am besten geeignet unter den Pulverinhalatoren sind sog. Mehrdosissysteme, die je nach Bautyp zwischen 60 und 200 Einzeldosen pro Gerät enthalten. Manche Systeme enthalten Laktose. Anderenfalls verursacht die sehr geringe Wirkstoffmenge beim Patienten keine Empfindungen mehr, die ihm die Gewissheit vermitteln, dass er tatsächlich Wirkstoff appliziert hat. Dies steht vor allen Dingen im krassen Gegensatz zu den Dosieraerosolen, wo bei jedem Aerosolstoß durch das – auch als Kühlmittel eingesetzte – Treibmittel ein Kältereiz auf der Rachenwand ausgelöst wird. Es bedarf daher in der Praxis aufwendiger Überzeugungsarbeit, um einen Patienten von einem Dosieraerosol auf einen Pulverinhalator umzustellen – in vielen Fällen wird das nicht gelingen.

Tabelle 1

Grenzdosen inhalativer Glucocorticoide für das Auftreten systemischer Arzneimittelwirkungen bei Erwachsenen (ersetzen 5–10 mg Prednisolon systemisch)

Substanzen	Tagesdosis
Beclometason, z. B. Sanasthmyl®	< 2000 µg
Budesonid, z. B. Pulmicort®	< 1600 µg
Flunisolid, z. B. Inhacort®	< 2000 µg
Fluticason, z. B. Flutide®	< 1000 µg
Beclometason in HFA in Lösung, z. B. Junik®	800 µg klinisch äquivalent zu den anderen Dosen (Grenzdosis noch unbekannt)

Seit Anfang 1999 steht ein Dosieraerosol mit einem anderen Treibmittel (Hexafluoralkane: HFA; kein FCKW!) und dem Wirkstoff Beclometason zur Verfügung. Beclometason wird hier nicht nur suspendiert, sondern gelöst. Durch die sehr kleine Tröpfchengröße wird der Wirkstoff bis in sehr kleine Verzweigungen des Bronchialbaumes hineingebracht. Bei richtiger Anwendung wird die Wirkstoffdeposition in der Lunge annähernd verdoppelt (vgl. weiter unten).

Wirkstoffe

Derzeit sind in Deutschland vier Wirkstoffe auf dem Markt, die eigens zur inhalativen Glucocorticoid-Therapie des Asthma bronchiale entwickelt wurden:

- Beclometason
- Budesonid
- Flunisolid
- Fluticason.

Sie sind etwa gleich gut wirksam. Generika von Budesonid sind derzeit die preisgünstigste Alternative.

Gegenüber den Wirkstoffen zur systemischen Applikation zeichnen sie sich durch eine deutlich gesteigerte glucocorticoide Potenz aus. Dies ermöglicht eine klinisch effektive Therapie mit sehr kleinen Dosen. Das weitgehende Fehlen systemischer Glucocorticoidwirkungen beruht nicht, wie häufig erklärt wird, auf einem sehr hohen „First-pass“-Effekt, der verhindert, dass systemisch wirksa-

me Konzentrationen im Körper des Patienten entstehen. Vielmehr liegt es an den sehr niedrigen zur Therapie notwendigen Dosierungen, die zwar lokal ihre hohe glucocorticoide Potenz ausspielen können, nach einer eventuellen systemischen Resorption durch die Verdünnung im Verteilungsraum aber so stark erniedrigt werden, dass die systemischen Wirkungen nur geringe Bedeutung haben. Allerdings wurden bei langer hochdosierter Anwendung doch Katarakte und eine Abnahme der Knochendichte sowie bei Kindern Wachstumsstörungen beobachtet.

Die üblichen Tagesdosen sind klinisch so effektiv, dass durch sie die perorale Gabe von 5–10 mg Prednisolon ersetzt werden kann. Das Wichtige an dieser Interpretation ist, dass es Grenzdosen gibt, bei deren Überschreitung auch bei jedem inhalativen Wirkstoff mit dem Auftreten systemischer Glucocorticoidwirkungen zu rechnen ist (Tabelle 1). In diesen Dosen sind die vier inhalativen Glucocorticoide auch bezüglich ihrer klinischen Wirksamkeit vergleichbar. Für das oben erwähnte neue, im Treibmittel gelöste Beclometason-Präparat liegt die zu ersetzende äquivalente Tagesdosis bei 800 µg. Ob mit diesem Präparat eine weitere Steigerung der *ersetzbaren* systemischen Glucocorticoid-Dosis zu erreichen ist, ohne dass systemische Glucocorticoidwirkungen auftreten, ist zum heutigen Zeitpunkt durch Studien noch nicht belegt. Ebenso ist noch nicht geklärt, ob besonders lipophile Wirkstoffe

wie Fluticason bei Langzeitanwendungen auch in den hier empfohlenen Dosierungen evtl. im Körper kumulieren und dann später doch systemische Glucocorticoidwirkungen auslösen können.

Literaturverzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich.

*Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat.
Ekkehard Haen
Klinische Pharmakologie/
Psychopharmakologie der
Psychiatrischen Universitätsklinik
Bezirksklinikum Regensburg
Universitätsstraße 84,
93053 Regensburg*

FAZIT

Die inhalative Anwendung von Glucocorticoiden stellt einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie des Asthma bronchiale dar. Mit Hilfe dieser Applikationsform ist es möglich, den Bedarf an systemischen Glucocorticoiden in einer Größenordnung von 5–10 mg Prednisolon zu ersetzen, ohne dass mit dem Auftreten irgendwelcher systemischer Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Die inhalative Applikation von Glucocorticoiden sollte heute zur Basismedikation eines jeden Asthmatikers gehören.

Inhalationstherapie mit Druckluft- und Ultraschallverneblern

Die inhalative Applikation von Pharmaka ist ein entscheidendes therapeutisches Prinzip zur Behandlung von Atemwegserkrankungen. Der Vorteil liegt im günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis, dem rascheren Wirkungseintritt sowie der deutlich geringeren Dosis im Vergleich zur oralen Therapie.

Obsolet sind sog. Verdampfer, wie z. B. der Bronchitiskessel, da hier nach dem Prinzip der Destillation die Substanzen in der Lösung bleiben und ein bronchialgängiges medikamententragendes Aerosol nicht erzeugt wird.

Indikationen für Druckluft- und Ultraschallvernebler

Im Vergleich zu Dosieraerosolen stellt diese Therapie deutlich geringere Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit des Patienten. Somit bietet sie sich bei Kindern und älteren Patienten mit Koordinationsproblemen und/oder Vigilanzminderungen an. Diese Systeme eignen sich darüber hinaus bei schweren Exazerbationen, da die Deposition der Wirkstoffpartikel nur in einem geringen Maße vom inspiratorischen Fluss abhängig ist. Auch bei Ruheatmung kommt es noch zu einer guten

Deposition. Zu bevorzugen sind Geräte mit Ein- und Ausatemungsventil (z. B. Pari Turboboy, LC Plus Vernebler). Ein besonderer Vorteil ist die Möglichkeit, nahezu jede inhalierbare Substanz auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen zu vernebeln. Je nach Indikation werden die Kombinationen (z. B. Beta₂-Mimetika und Parasympatholytika) individuell gemischt. Die Träger-substanz kann ebenfalls therapeutisch zur Behandlung der häufigen Schleimretention genutzt werden, z. B. führt die fertige Emser-Inhalationslösung zu einer deutlichen Steigerung der bronchialen Clearance. Für ein ideales Inhalationsmanöver sollte die Inspiration langsam und tief, die anschließende Expiration entspannt bzw. nach Belieben erfolgen.

Druckluftvernebler

Druckluft- oder Düsenvernebler erzeugen ein Aerosol. Bei der Auswahl muss auf die Volumenverteilung der Teilchen geachtet werden. Der sog. mittlere aerodynamische Massendurchmesser (MMAD) soll nicht über 6 µm betragen. Seit einiger Zeit gibt es auch gute, mit Batterie betriebene Kompressoren (z. B. Pari Walkboy).

Für alle Vernebler gilt, dass das Partikelspektrum sich mit der Zeit verändert. Die Empfehlungen des Herstellers zum Austausch der Vernebler müssen unbedingt beachtet werden. In der Regel empfiehlt sich ein Austausch nach 1 bis 2 Jahren.

Nicht zu empfehlen: Geräte, die statt Pressluft Wasserdampf zur Aerosolzeugung verwenden, Billigvernebler (zunehmend auf dem Markt), bei denen erhebliche Schwankungen der Partikelgrößen vorkommen und die teilweise gar nicht funktionieren. Die Kombination aus intermittierender Überdruckatmung und Inhalation (IPPB) führt zu keiner besseren Aerosoldeposition im Bronchialsystem.

Ultraschallvernebler

Es gibt unterschiedliche Konstruktionsvarianten. Aus hygienischen Gründen ist darauf zu achten, dass der Ultraschallschwinger von der Verneblerflüssigkeit durch eine dünne Membran getrennt ist. Um ausreichend respirable Partikel zu generieren, sind Ultraschallfrequenzen von über 1 MHz erforderlich. Das Partikelspektrum ist z. T. abhängig vom Atemzugvolumen. Daher sind Ultra-

schallvernebler für kleinere Kinder nicht gut geeignet. Darüber hinaus ist die Lebensdauer von Ultraschallsystemen geringer als die der Druckluftvernebler. Ein Vorteil allerdings ist die geringere Geräusentwicklung. Zu den neuesten Geräten gehört z. B. multisonic/Schill. Auch Ultraschallvernebler gibt es inzwischen als transportable Geräte (z. B. Omron-System).

Ultraschallsysteme eignen sich nicht zur Vernebelung von Suspensionen oder größeren Proteinen.

Reinigung

Bei Verneblern besteht die Gefahr der Verunreinigung durch fakultativ pathogene Keime aus der Umwelt und dem Respirationstrakt. Das Verneblerteil des Inhalationsgerätes sollte täglich einmal unter fließendem Wasser oder in der Spülmaschine gereinigt und anschließend getrocknet werden. Ein Auskochen sollte nicht erfolgen, da es keine hygienischen Vorteile bringt und die Kunststoffe evtl. zerstört werden. Die Einzelteile sollten zerlegbar sein, damit der Trocknungsprozess erleichtert wird. Die Hinweise des Herstellers müssen in jedem Falle beachtet werden.

Medikamente zur Vernebelung

Um eine ausreichende Füllmenge des Verneblers sicherzustellen, muss in der Regel eine Trägersubstanz verwendet werden. Hier eignet sich für alle Indikationen eine 0,9%ige Kochsalzlösung. Alternativ kann Emser® Inhalationslösung verwendet werden. Diese steht heute als isotonische Lösung in 5-ml-Ampullen zur Verfügung. Sie führt zu einer deutlichen Verbesserung der mukoziliären Clearance, was auf die pH-Verschiebung in den alkalischen Bereich zurückzuführen ist. Hypertone und hypotone Lösungen dürfen bei bronchialer Hyperreagibilität (Asthma bronchiale) nicht eingesetzt werden. Sie können zu schweren Bronchospasmen führen. Bei Fehlen einer bronchialen Überempfindlichkeit führen hypertone Lösungen allerdings zu einer sehr guten Steigerung der bronchialen Clearance.

Je nach Indikation können Trägerlösungen Beta₂-Mimetika und Parasympatholytika in unterschiedlicher Dosis beigefügt werden. Es steht auch ein Kombinationspräparat (Berodual® LS) zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es auch reine Beta₂-Sympathomimetika als Fertiglösung (z. B. Sultanol® Fertiginhalat). Die Stabilität von Beta₂-Mimetika und Parasympatholytika ist in neutralen und sauren Lösungen gewährleistet, in alkalischen Lösungen erfolgt rasch eine Hydrolyse. Daher müssen Mischungen mit Emser® Inhalationslösung immer frisch zubereitet werden.

Die Apotheken-Betriebsordnung schreibt vor, die Haltbarkeit von nicht konservierten Lösungen zur Inhalation auf 24 Stunden, von konservierten Lösungen auf 1 Monat zu begrenzen. Eine Konservierung mit Benzalkoniumchlorid 0,001% ist problemlos.

Das einzige, bisher in Deutschland zugelassene Glucocorticoid für den Einsatz in Druckluftverneblern ist Budesonid. Es steht in Fertigungspullen zur Verfügung. Wie andere Suspensionen kann es nicht mit einem Ultraschallsystem vernebelt werden, da das Aerosol hier fast ausschließlich aus dem Lösungsmittel besteht.

Häufig wird als Trägerlösung oder auch zur alleinigen Inhalation Cromoglicinsäure (DNCG) verwendet. Sie wirkt prophylaktisch, allenfalls gering antiinflammatorisch.

Für die Inhalation von Mukolytika ist die Datenlage ausgesprochen schlecht. Zu warnen ist vor der Inhalation mit Acetylcystein oder auch etherischen Ölen bei bronchialer Hyperreagibilität. Für die Inhalation von Ambroxol liegt nur eine klinische Studie vor.

Bei der Mukoviszidose und bei Bronchiektasen, insbesondere bei chronischer Pseudomonasbesiedlung, werden auch Antibiotika (Aminoglykoside wie Gentamycin und Tobramycin) inhaliert. Diese führen zu einer Verlangsamung der Abnahme der Lungenfunktionsparameter und verringern die Exazerbationsraten, gehören aber stets in erfahrene Hände.

Es gibt eine große Zahl weiterer Medikamente zur topischen und systemischen Therapie, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann.

Literaturverzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich.

*Dr. med. T. Voshaar
Medizinische Klinik III
Krankenhaus Bethanien
Bethanienstr. 20, 47441 Moers*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. T. Schaberg, Rotenburg.

FAZIT

Ultraschall- und Druckluftvernebler stehen heute als stationäre und mobile Geräte zur Verfügung. Druckluftvernebler sind robuster und erlauben auch die Inhalation von Suspensionen sowie komplexeren Molekülen. Das typische Indikationsgebiet ist die Behandlung von Kindern bis zum 4. Lebensjahr sowie die Therapie der schweren obstruktiven Ventilationsstörungen, insbesondere bei älteren Patienten und Schwerkranken, die ein Dosieraerosol nicht effektiv nutzen können. Ein besonderer Vorteil liegt in der individuellen Dosierbarkeit und Mischung verschiedener Substanzen im Vernebler. Der Förderung der mukoziliären Clearance (z. B. durch Emser Salz® – und hypertone Kochsalzlösung) kommt spezielle Bedeutung in der Therapie einer Schleimretention zu. Hypo- und hyperosmolare Lösungen sowie etherische Öle dürfen bei bronchialer Hyperreagibilität nicht eingesetzt werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Datenübersicht

Substanz	Handelsnamen	Markteinführung	HWZ (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Aktiver Metabolit	Eiweiß-Bindung (%)	Dosis/Tag (mg)	Ausscheidung renal (%)	Ausscheidung hepatisch (%)	TTK (DM)
Diclofenac	Voltaren, Generika	1965	1–2	54	nein	99,7	2–3 x 50	60	40	1,43–2,14; 0,40–0,60
Ibuprofen	Brufen, Generika	1971	1,8–3,5	100	nein	99	3 x 400– 3 x 800	90	10	1,00–2,00
Indometacin	Amuno, Generika	1965	4–11	100	nein	99	3–4 x 25–50	60	33	0,60–0,80; 0,72–0,96
Meloxicam	Mobec	1996	20	89	nein	99	1 x 7,5–15	50	50	1,20–2,07
Piroxicam	Felden, Generika	1980	50	100 rel.	nein	98	1 x 20 init. 40	ca. 60		1,35 (2,70); 0,84 (1,68)
Rofecoxib	Vioxx	1999	17	93	nein	85	1 x 12,5–25	72	14	3,50

- Alle Präparate außer Vioxx® sind auch als Suppositorien verfügbar.
- Für alle Präparate außer Vioxx® wird die Einnahme während oder nach dem Essen empfohlen, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu minimieren.
- Die für Mobec® beanspruchte bessere gastrointestinale Verträglichkeit aufgrund höherer COX-2-Selektivität hat sich bisher nicht belegen lassen.
- Vioxx® ist der erste spezifische COX-2-Hemmer mit anderer Molekülstruktur. Die Erfahrung muss zeigen, ob relevante Vorteile hinsichtlich der (gastrointestinalen) Verträglichkeit bestehen, die den deutlich höheren Preis rechtfertigen.

*Dr. rer. nat. Stephan Grossmann
Apotheke Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9
64283 Darmstadt*

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Zanamivir

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Zanamivir (Relenza®) ist ein neuartiges Virustatikum, das für die Behandlung von Influenza-Erkrankungen (Typ A und B) deshalb von geringerem Interesse ist, weil es nur eingesetzt werden sollte, wenn eine Influenza-Infektion gesichert ist, die Erkrankung lediglich um einen Tag verkürzt wird, eine prophylaktische Wirkung gegenüber Influenza A kaum nachzuweisen ist und die Behandlungskosten im Vergleich zu einer Schutzimpfung dreifach so hoch sind.

Wirkungsweise

Zanamivir hemmt selektiv die auf der Oberfläche der Viren lokalisierte Neuraminidase, die für die Freisetzung von neugebildeten Viren aus infizierten Zellen verantwortlich zeichnet. Des Weiteren kommt es offensichtlich zu einem erschwerten Zugang des Virus durch den Mucus zur Oberfläche der Epithelzellen. Die Replikation der Viren ist auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes begrenzt.

Zanamivir wird bei oraler Einnahme nur geringfügig resorbiert, sodass es inhaliert werden muss. Bei Inhalation werden 10–20% der Dosis aufgenommen.

Die wiederholte Inhalation führt nicht zur Veränderung der Pharmakokinetik (Eliminationshalbwertszeit 2,6–5,1 h; kein Abbau in der Leber; Gesamtclearance 2,5–10,9 l/h). Eine Dosisanpassung im Alter ist nicht erforderlich.

Wirksamkeit

Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit ist in drei Studien niedergelegt (1, 2, 4), in die insgesamt 1.973 Patienten eingeschlossen wurden. Die Influenza-Infektion wurde durch Laborkontrollen bestätigt. In diesen Studien kam es zu einer Verkürzung der Krankheitssymptome um 3 Tage (1), 2 Tage (4) bzw. in der größten Studie um einen Tag (2). Liegen

mehr als 30 Stunden zwischen Krankheitsbeginn und Inhalation, ist keine die Infektion beeinflussende Wirksamkeit mehr nachzuweisen. Ältere Patienten, Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen oder immunsupprimierte Patienten wurden bisher nicht in die Untersuchungen eingeschlossen.

In einer Studie ist die Wirksamkeit von Zanamivir bei prophylaktischer Anwendung untersucht worden (3). Dabei wurden im November 1997 1.107 Patienten vor Beginn der Influenza-Saison eingeschlossen. Unmittelbar vor Ausbruch der Influenza inhalierten 50% der Probanden täglich 10 mg Zanamivir über 4 Wochen. Unter Einbeziehung der Laborkontrollen verhinderte das Virustatikum bei 67% der Probanden die Infektion, und bei 84% der durch Laborkontrollen bestätigten Infektionen wurden die Krankheitssymptome mit Fieber unterdrückt. Die influenzaabedingten Infekte, die während dieser Saison auftraten, wurden mit einer Effektivität von 31% unterdrückt. Nach dieser Studie mussten 25 Probanden über 4 Wochen Zanamivir inhalieren, damit die Virusgrippe eines Patienten verhindert wurde. Eine Senkung der Mortalität, wie sie für die Impfung nachgewiesen wurde, ist für Zanamivir bisher nicht untersucht worden.

Nach der derzeitigen Studienlage weist Zanamivir keine entscheidenden Vorteile gegenüber dem bisher mit wenig Erfolg eingesetzten Virustatikum Amantadin auf. Der geringe Vorteil einer Verkürzung der Grippeerkrankung um einen Tag ist vor dem Einsatz des Präparates kritisch zu überdenken.

Indikation

Zanamivir wird zur Behandlung der Influenza (Virusgrippe A und B) von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) empfohlen. Bisher stand dafür Amantadin mit seinen starken unerwünschten Wirkungen auf das ZNS zur Verfügung. Zanamivir muss sofort nach Erkennen der ersten Beschwerden (Symptome) innerhalb von 48 Stunden zweimal täglich 2-mal über 5 Tage inhaliert werden. Die Diagnose Influenza (Virusgrippe A und/oder B) sollte gesichert

sein bzw. Zanamivir sollte nur eingesetzt werden, wenn eine Virusgrippe (Influenza A bzw. B) in der Region zirkuliert.

Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen: Die während der Studien beobachteten UAW überstiegen kaum diejenigen in den Placebogruppen. Beobachtet wurden Durchfall und Übelkeit (je 3%), Erbrechen (1%) und Kopfschmerzen (2%), Symptome, die auch durch die Infektion bedingt sein konnten.

Kontraindikationen sind für Zanamivir bisher nicht bekannt. Es sollte jedoch aus Sicherheitsgründen während der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen für die Mutter größer eingeschätzt wird als das Risiko für den Feten. Während der Stillzeit sollte es nicht angewendet werden.

Begleitbehandlung: Antiasthmatica sollten vor dem Virustatikum inhaliert werden.

Interaktionen mit anderen, gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

Kosten

Zanamivir wird zusammen mit einem Diskhaler in abgeteilter Pulverform zu 5 mg Wirkstoff (sog. Rotadisk in Alufolie mit 4 gleichmäßig dosierten Blisterkammern) angeboten. Die freigegebene Dosis beträgt 3,6 mg Wirkstoff. Die Behandlung soll über 5 Tage bei 2-mal täglich 2 Inhalationen (Fachinformation) fortgeführt werden. Während dieser Zeit ist die serologisch gesicherte Diagnose einer Virusgrippe A oder B kaum zu erreichen bzw. ist sie mit erheblichen Kosten wie auch bei anderen Infektionserkrankungen verbunden. So könnte es dazu kommen, dass mehr als 90% der prophylaktisch Behandelten das Virustatikum ohne Indikation anwenden (3).

Eine N1-Packung enthält 5-mal 4 Pulver, die 58,19 DM kosten. Die Influenza-Impfung stellt eine preiswertere und ver-

träglichere prophylaktische Maßnahme dar (Preis für die Impfung liegt zwischen 15,59 und 19,34 DM), auch wenn sich in Deutschland nur jeder Dritte mit hohem Erkrankungsrisiko impfen lässt. Damit ist die Anwendung von Zanamivir etwa 3-mal teurer als die Impfung bzw. 5-mal teurer als die Anwendung von Amantadin. Zum letzten Punkt ist allerdings zu bemerken, dass das therapeutische Konzept einer Impfung anders einzuordnen ist als das einer medikamentösen Behandlung, was die Wahl des geeigneten Zeitpunktes betrifft.

Literatur

[1] Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-880.

[2] Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, Elliott M, Keene ON, Man CY: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254-261.

[3] Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson jr, JM, Elliott MJ, Crisp A: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *J Am med Ass* 1999; 282: 31-35.

[4] The MIST Study Group: Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881.

*Professor Dr. med. Knut-Olaf Haustein
Johannesstraße 85-87, 99084 Erfurt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. G. Kreutz, Berlin, und Herrn Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg/Saar.

Moxifloxacin – ein neues Fluorochinolon der 4. Generation

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Moxifloxacin (Avalox®) hat ein breites Wirkspektrum, u.a. gegen Pneumokokken, Haemophilus, Moraxella, Klebsiella, Staphylokokken, Chlamydia, Mycoplasma und Legionella. Es werden mikrobiologische und klinische Erfolgsraten wie mit den Vergleichspräparaten Clarithromycin, Cefuroximaxetil und Amoxicillin erzielt.

Die Verträglichkeit scheint nach derzeitigem Kenntnisstand der anderer Fluorochinolone (Ciprofloxacin oder Ofloxacin) zu entsprechen. Die pharmakokinetischen Daten sind günstig: die Halbwertszeit von 12 Stunden erlaubt eine einmal tägliche Dosierung, das Verteilungsvolumen von 2 l lässt hohe Gewebsspiegel erwarten, die Resorption ist gut (Bioverfügbarkeit 90%).

Das Mittel hat das Profil eines Atemwegstherapeutikums. Es ist nur hierfür zugelassen, weil nur hierzu abgeschlossene klinische Studien vorliegen. Bei der hohen Wirksamkeit gegenüber gramnegativen und anaeroben Erregern dürften auch bei anderen schweren Infektionen (Peritonitis, Urosepsis u.a.) beste Ergebnisse zu erzielen sein, insbesondere, wenn eine parenterale Form zur Verfügung steht. Nach dem vorliegenden Datenmaterial ist ein Vorteil gegenüber den „klassischen“ Atemwegsantibiotika nicht zu erkennen. Ein wenig begründeter, breiter Einsatz könnte eine schnelle Resistenzentwicklung begünstigen. Erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen ist angezeigt, zumal zwei neuere Chinolone wegen schwerer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurden.

Wirkung

Moxifloxacin hemmt sowohl die Topoisomerase II (DNA-Gyrase) wie auch die Topoisomerase IV. Beide Topoisomerasen sind an der Replikation, Reparatur und Transkription der bakteriellen DNA beteiligt. Die primäre Zielstruktur bei gramnegativen Erregern ist die DNA-Gyrase und bei grampositiven Erregern zusätzlich die Topoisomerase IV. Aus der Tatsache, dass Moxifloxacin gegen beide Topoisomerasen wirksam ist, erklärt sich seine hohe antibakterielle Aktivität sowie sein relativ geringes Potential zur Resistenzentwicklung.

Mikrobiologie

Moxifloxacin besitzt ein breites Wirkspektrum (siehe Tabelle 1). Penicillin- und Makrolid-resistente Erreger zählen ebenso wie Betalaktamase-bil-

dende Stämme zum Wirkspektrum. Moxifloxacin zeichnet sich durch eine schnelle Bakterizidie aus, die konzentrationsproportional zur Erregerabtötung führt. Es ist sowohl in der Ruhe wie auch in der Wachstumsphase wirksam. Resistenzen können sich langsam über Mutationen der Topoisomerasen oder Veränderungen der Membranpermeabilität bzw. der Effluxmechanismen entwickeln. Eine Kreuzresistenz zu anderen Antibiotikaklassen besteht nicht.

Klinische Studien

Moxifloxacin wurde als Atemwegsantibiotikum entwickelt. Es zeigte in kontrollierten Studien gegen Clarithromycin, Cefuroximaxetil und Amoxicillin eine sehr schnelle Wirkung, hervorgerufen u.a. durch die starke Bakterizidie und die gute Gewebepenetration. Bei

der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis, der ambulant erworbenen Pneumonie sowie der akuten Sinusitis wurden mikrobiologische und klinische Erfolgsraten zwischen 90 und 96% erzielt.

Zugelassene Indikationen

Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie, akute Sinusitis.

Kontraindikationen

Schwangerschaft und Stillperiode, Kinder und Heranwachsende, Sehnenerkrankungen/-schäden, klinisch relevante Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, dokumentierte oder vermutete QT-Intervall-Verlängerung, gleichzeitige Gabe von QT-Intervall-verlängernden Präparaten.

Mangels Daten keine Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion und Hämodialyse.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Reaktionen (Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Erregtheit, Verwirrtheit, Depression; cave: Verwechslung mit Delir, endogener Psychose oder Durchgangssyndrom). Ferner: QT-Streckenverlängerung bei Patienten mit bestehender Hypokaliämie oder Hypokalzämie, allergische Reaktionen, Arthralgie/Myalgie, veränderte Laborwerte (Leber, Blutbild).

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen bestehen mit 2- oder 3-wertigen Kationen enthaltenden Arzneimitteln, z. B. in Antazida (Calcium bzw. Magnesium), Sucralfat, Eisen- oder Zink-haltigen Präparaten. Erhöhung der max. Plasmakonzentration von Digoxin, Erniedrigung der max. Plasmakonzentration von Glibenclamid.

Keine Wechselwirkungen mit Theophyllin, Warfarin, Ranitidin, Probenecid, oralen Kontrazeptiva sowie Nahrungsmitteln inkl. Milchprodukten.

Tabelle 1:
Wirkungsspektrum von Moxifloxacin

Keim	Anzahl Erreger n	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
S. pneumoniae	> 3700	0,06–0,12	0,10–0,25
S. pyogenes A	> 1203	0,06–0,25	0,10–0,25
S. aureus	149	0,03	0,03–0,125
S. epidermidis	115	0,031–0,25	0,06–2
H. influenzae	> 569	0,03	0,03–0,063
M. catarrhalis	> 666	0,031–0,06	0,06–0,12
E. coli	94	0,015–0,06	0,015–1
E. cloacae	92	0,03–0,06	0,06–0,5
P. vulgaris	75	0,125–0,25	0,25–0,5
P. aeruginosa	> 141	1–4	2 bis ≥ 32
B. fragilis	> 447	0,12–1	0,25–4
Chlamydia pneumoniae		MHK von 0,03–1,25	
Mycoplasma pneumoniae	32	MHK von 0,05 – 0,1	
Legionella pneumophila	12	MHK von 0,015 – 0,16	

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit liegt bei 90%. Maximale Plasmakonzentrationen von bis zu 4,5 mg/l, 24 Stunden nach Einnahme noch ca. 0,6 mg/l. Halbwertszeit ca. 12 Stunden, Verteilungsvolumen ca 2 l/kg.

Moxifloxacin verteilt sich schnell in den Zielgeweben (epithelaler Flüssigkeitsfilm (ELF), Alveolarmakrophagen, Bronchialgewebe, Siebbeinzellen, Nasenpolypen).

Moxifloxacin wird in der Leber nicht über das Cytochrom P450 metabolisiert, sondern durch Sulfotransferasen und

Esterasen. So kommt es zu keiner Interaktion mit Präparaten (wie z.B. Theophyllin), die über das Cytochrom P450 metabolisiert werden.

Die Ausscheidung von Moxifloxacin erfolgt renal sowie biliär/faecal als unveränderte Substanz und in Form von zwei mikrobiologisch inaktiven Metaboliten (Sulfoverbindung und Glucuronid).

Dosierung

1 x 1 Filmtablette (400 mg) pro Tag für alle angegebenen Indikationen. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Kosten

Die N1-Packung Avalox® mit 5 Tabletten kostet rund 60 DM, was Tagestherapiekosten (TTK) von etwa 12 DM entspricht. Dies liegt weit über den Kosten für Doxycyclin, Co-trimoxazol oder Penicillin und deutlich höher als Amoxicillin. Auch orale Cephalosporine und Makrolide (z.B. Rulid®) sind billiger. Die TTK von Moxifloxacin liegen auch über denen für Ciprofloxacin (Ciprobay®), allerdings unter denen der Amoxicillin- bzw. Ampicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen (Augmentan® bzw. Unacid®).

AkdÄ

Was leistet Acamprosat ?

Einleitung

Durch neuere Ergebnisse der Grundlagenforschung konnte nachgewiesen werden, dass Suchterkrankungen nicht nur auf psychosoziale Faktoren zurückzuführen sind, sondern auch biologische und genetische Ursachen haben. Veränderungen unterschiedlicher Transmittersysteme des Gehirns (Dopamin, Serotonin, Opiat, Glutamat) führen zu einer erhöhten Vulnerabilität einzelner Personen gegenüber einer Alkoholkrankung. Medikamente, die auf diese Transmittersysteme Einfluss nehmen, werden als „Anticraving“-Substanzen bezeichnet und wurden entwickelt, um bei Alkoholkranken die Rückfallneigung zu senken.

In insgesamt 12 doppelblinden, randomisierten Multicenterstudien wurden an knapp 3000 Patienten die Abstinenzraten durch **Acamprosat (Campral®)** auf das Doppelte gesteigert. In Deutschland lagen die Abstinenzraten bei einer 1-jährigen ambulanten Behandlung in der Verumgruppe bei 42%, in der Placebogruppe bei 20%. Patienten mit Acamprosat waren 62% der Gesamtbehandlungszeit abstinent, Patienten der Placebogruppe 45%. Die Zeit bis zum ersten Rückfall betrug in der Acamprosat-Gruppe 165 Tage, in der Placebogruppe 112 Tage. Auch nach Absetzen der Medikation blieben diese positiven Effekte erhalten. Nach Abschluss der einjährigen Nachbeobachtungsphase ohne Medikation waren 40% der Patienten, die zuvor mit Acamprosat behandelt wurden und 17% der Placebogruppe noch abstinent.

Pharmakokinetik, Dosierung und Nebenwirkungsprofil

Acamprosat wird im Gastrointestinaltrakt mäßig resorbiert, wobei intraindividuell erhebliche Unterschiede bestehen. Steady state-Plasmaspiegel werden am 7. Tag erreicht. Eine Passage durch die Blut-Hirnschranke wird durch eine Acetylierung ermöglicht.

Die Dosierung liegt bei 2 g (6 Tabletten) für Männer und 1,5 g (4 Tabletten) für

Frauen oder Personen unter 60 kg. Die Verordnungsdauer sollte zwischen 6 und 12 Monaten liegen. In den ersten Wochen der Medikation besteht die größte Rückfallgefährdung. Eine Verabreichung länger als 12 Monate ist im Einzelfall grundsätzlich möglich.

Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich den Verdauungstrakt und die Haut. Typischerweise wird über Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Pruritus geklagt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion oder eine langsame Aufdosierung der Medikation meist ausreichend. In seltenen Fällen Verwirrtheit und Schlafstörungen.

Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Acamprosat stellen aufgrund des hohen Calciumanteiles eine Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,2 mg/dl) und eine schwere Leberinsuffizienz (Childs-Pugh-Klasse C) dar. Patienten mit bekanntem Nierensteinleiden sind während einer Acamprosat-Therapie engmaschig zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Alkohol sind nicht zu erwarten. Die gleichzeitige Einnahme von Acamprosat und Alkohol verändert die Pharmakokinetik von Alkohol und Acamprosat nicht. Die Wirkungen von Alkohol werden weder verstärkt noch abgeschwächt. Acamprosat hat keine Auswirkungen auf das psychische Erleben, die Vigilanz oder die Fahrtauglichkeit. Ein Suchtpotential von Acamprosat ist nicht bekannt.

Anwendungsgebiete und klinische Erfahrungen

Acamprosat dient der Aufrechterhaltung der Alkoholabstinenz und ist als eine unterstützende Maßnahme zu den üblichen suchtherapeutischen Maßnahmen einzusetzen. Die alleinige Gabe von Acamprosat ohne suchtherapeutische Begleitung ist nicht sinnvoll.

Die typische Indikation für Acamprosat ist die Unterstützung einer abstinentorientierten ambulanten Therapie oder einer Nachsorgebehandlung nach abgeschlossener Entwöhnung. Insbesondere bei Patienten, die über ein starkes Verlangen, vermehrte Träume oder eine mangelnde Distanz zum Alkohol berichten, stellt die Anticraving-Substanz Acamprosat eine wertvolle Hilfe dar.

Eine weitere Indikation für Acamprosat ist die Wartezeit vor einer Entwöhnung nach abgeschlossener körperlicher Entgiftung. Neben einer Betreuung durch eine Suchtberatungsstelle, einen Hausarzt oder Selbsthilfegruppen kann die Medikation mit dazu beitragen, Unsicherheiten und Rückfallgefährdungen während dieser vulnerablen Phase zu verringern. Allein die dreimal tägliche Einnahme stellt für manche Patienten eine wichtige Erinnerung an ihren Abstinenzwunsch und eine Förderung der Motivation dar. Tritt dennoch ein erneuter Alkoholkonsum auf, muss die Medikation nicht abgesetzt werden. Aufgrund der Studienergebnisse ist davon auszugehen, dass die Dauer von Rückfällen und die Höhe der Trinkmengen durch Acamprosat signifikant verringert werden.

Trotz der positiven Studienergebnisse werden Anticraving-Substanzen wie Acamprosat in der Praxis zurückhaltend verordnet. Neben den reinen Kosten für Campral® scheitert die Einführung dieses Medikamentes häufig daran, dass die Verordnung von Medikamenten in der längerfristigen Entwöhnung einen Paradigmenwechsel darstellt. Über Jahrzehnte galt die Regel, dass eine längerfristige Abstinenz alleine über psychotherapeutische Maßnahmen zu erreichen sei. Medikamentöse Behandlungsstrategien wurden abgelehnt, weil man von einer Suchtverlagerung (wie z. B. bei Benzodiazepinen) ausging. Erste klinische Erfahrungen mit Acamprosat waren daher nicht nur geprägt durch die Wirkungen oder Nebenwirkungen der Substanz, sondern auch von der Grundeinstellung des behandelnden Arztes.

Werden Suchterkrankungen als Krankheiten mit einem multifaktoriellen Bedingungsgefüge aus psychosozialen und biologischen Faktoren akzeptiert, so sollten Kombinationsbehandlungen aus pharmakologischen und psychotherapeutischen Elementen, wie sie z.B. bei der Depression oder Schizophrenie üblich sind, zum Behandlungsstandard gehören und Patienten nicht vorenthalten werden.

Literaturverzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich.

Priv. Doz. Dr. med. Götz Mundle
Forschungsschwerpunkt
Suchtforschung
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Osianderstr. 24, 72074 Tübingen

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

FAZIT

Acamprosat (Campral®) stellt in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten einen Paradigmenwechsel dar. Bisher rein psycho- und soziotherapeutische Entwöhnungsbehandlungen können heute durch Medikamente ergänzt werden. Acamprosat steigert nach kontrollierten Studien die Abstinenzraten im Verlauf eines Jahres um 100%. Voraussetzung für die Verordnung ist ihre Einbettung in einen suchtherapeutischen Gesamtbehandlungsplan mit dem Ziel der langfristigen Abstinenz. Acamprosat ist nicht indiziert bei dem Wunsch, eine Trinkmengenreduktion zu erreichen oder kontrolliert trinken zu können. Typische, aber seltene Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden; Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Hinweise auf ein Suchtpotential sind nicht bekannt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aus der 69. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

FSME-Impfstoff

Seitens der Ärzteschaft besteht ein erhebliches Informationsdefizit hinsichtlich der allgemein durch Impfungen ausgelösten UAW. Insbesondere zu neurologischen Störungen nach FSME-Impfung erreichten die AkdÄ wiederholt Meldungen und Anfragen.

Eine erhöhte Häufigkeit neurologischer Komplikationen nach FSME-Impfung im Vergleich zu anderen Impfungen wie z. B. gegen Hepatitis scheint nicht zu bestehen. Allerdings hat sich nach Herausnahme des Konservierungsstoffes Thiomersal ein Anstieg von Fieberreaktionen gezeigt.

Ein ausführlicher Beitrag in AVP zu Aspekten der FSME-Impfung ist geplant.

Interferon-beta

Auf das mögliche Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen bzw. eine mögliche Verschlechterung einer vorbestehenden MS-Symptomatik im Zusammenhang mit einer Interferon-beta-Therapie sollen die Ärzte durch eine Mitteilung „Aus der UAW-Datenbank“ im Deutschen Ärzteblatt hingewiesen werden.

Tamoxifen

Eine Analyse der vorliegenden UAW-Berichte zu Tamoxifen zeigt besondere Häufungen bei Störungen des Gerinnungssystems sowie Sehstörungen. Die Sitzungsteilnehmer bewerten den Kausalzusammenhang sowohl der aufgetretenen thromboem-

bolischen Ereignisse als auch der Sehstörungen als wahrscheinlich und halten Kontrolluntersuchungen des Gerinnungssystems und der Augen für empfehlenswert. Hierauf soll in einer eigenen Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt hingewiesen werden.

Troxerutin

Zwei ausführlicher dokumentierte Fallberichte lassen einen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Troxerutin und dem Auftreten von Leberfunktionsstörungen erkennen. Auch angesichts des geringen therapeutischen Nutzens soll auf das mögliche Risiko schwerwiegender UAW aufmerksam gemacht werden.

Methotrexat

Besonders beleuchtet werden die im Spontanerfassungssystem vorliegenden Berichte über ZNS-Störungen nach Anwendung von Methotrexat, die etwa 25% der Meldungen betreffen. Dabei handelt es sich um teilweise schwerwiegende Reaktionen wie Encephalopathien oder Krampfanfälle, auch nach oraler Anwendung. Ein Kausalzusammenhang erscheint in vielen Fällen wahrscheinlich. Bei Auftreten von UAW – bei Methotrexat sollte insbesondere neben zentralnervösen auch mit Blutbild- und Leberfunktionsstörungen gerechnet werden – ist abhängig von Schweregrad und Intensität der Reaktionen eine Unterbrechung der Therapie erforderlich bzw. in Erwägung zu ziehen.

Mirtazapin

Eine Auswertung der vorliegenden Verdachtsfälle über UAW zu diesem tetrazyklischen Antidepressivum zeigt einen recht hohen Anteil an Veränderungen des weißen Blutbildes (z. B. Leukopenie, Granulozytopenie). In zwei der ausführlicher dokumentierten Fällen halten die Sitzungsteilnehmer einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten der Leukopenien und der Einnahme von Mirtazapin für möglich. Eine Schädigung des weißen Blutbildes durch Mirtazapin erscheint auch durch die chemisch-strukturelle Ähnlichkeit mit Mianserin, bei dem ebenfalls Blutbildstörungen bekannt sind, erklärbar. Seitens der psychiatrisch tätigen Experten wird erläutert, dass Mirtazapin gegen-

über anderen, ebenfalls neuen Antidepressiva keinen eindeutigen Vorteil biete, sondern lediglich ein etwas anderes UAW-Profil bestehe. Es müsse im Einzelfall entschieden werden, welches Psychopharmakon das günstigste Nutzen-Risiko-Profil für den individuellen Patienten biete.

In einer Mitteilung „Aus der UAW-Datenbank“ soll die Ärzteschaft auf das bestehende Risiko von Blutbildstörungen unter Mirtazapin aufmerksam gemacht werden.

JDT

Schwere und tödlich verlaufende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Viagra® – AkdÄ plant weitere Aktivitäten

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) liegen 53 Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Viagra® (Sildenafil) in ihrer UAW-Datenbank vor (Stand 30. 1. 2000). Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um schwere Nebenwirkungen (kardiologische Reaktionen), davon 17 Fälle mit tödlichem Ausgang. Dies stellt eine bemerkenswerte Ausnahme im Vergleich zu den Nebenwirkungsprofilen anderer Medikamente dar (siehe auch Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt, Heft 4, 28. 1. 2000).

Weitere Einzelheiten zu den Verdachtsfällen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil:

53 Verdachtsfälle,
davon 31 kardiovaskuläre UAW

17 Todesfälle,
davon 13 mit kardiovaskulärer Symptomatik

Berichtsquelle:

Krankenhaus: 16
Praxis: 14
(Facharzt: 7; Allgemeinarzt: 7)

Therapie:

Sildenafil-Monotherapie: 23
Sildenafil+Komedikation: 30

Komedikation*:

Nitro-Präparate: 8
Betablocker: 6
ACE-Hemmer/
Calciumantagonisten/
Herzglykoside: 12
Asthmamedikation: 2

* Mehrfachnennungen sind möglich

Alter:

Durchschnittsalter
der Patienten: 61 Jahre
(23–83 Jahre)

Durchschnittsalter

der Patienten bei
Monotherapie Sildenafil: 59 Jahre
(23–83 Jahre)

Begleitdiagnosen*:

Diabetes mellitus: 8
Herzkreislauf-Erkrankung: 32

Der Vorsitzende der AkdÄ, Professor Müller-Oerlinghausen, und der Geschäftsführer der Kommission, Dr. Munter, sind in den vergangenen Wochen häufig über das Nutzen-Risiko-Profil von Viagra® befragt worden. Dabei haben beide die Auffassung vertreten, dass man sich verstärkt mit dem Sicherheitsprofil von Viagra® beschäftigen müsse. Dieses Anliegen wurde dann auch Ende Januar im Rahmen einer Routinesit-

zung des ÄrztEAusschusses Arzneimittel-sicherheit, einem gemeinsamen Ausschuss des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der AkdÄ, erörtert. Dabei wurde in folgenden Punkten Einigkeit erzielt:

1. BfArM und AkdÄ sind der Auffassung, dass mit Viagra® ein hoch wirksames Therapieprinzip für die Behandlung der erektilen Dysfunktion zur Verfügung steht, das zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiterhin auf dem Markt verfügbar sein sollte.
2. Die AkdÄ wird mit ihren Experten prüfen, ob mit Hilfe eines Leitfadens für die Ärzteschaft Kriterien zur Erkennung von Risikopatienten, denen Viagra® nicht verordnet werden sollte, aufgestellt werden können. Dazu gehört neben einer präzisen Diagnostik der erektilen Dysfunktion eine ausreichende internistische Untersuchung, die eine Überprüfung der Kreislaufbelastbarkeit und eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich aller vom Patienten eingenommenen Medikamente einschließt. Eine vorsichtige Dosisfindung dürfte sich risikomindernd auswirken.
3. Nach Auffassung der AkdÄ sind einige pharmakologische Fragen (Pharmakogenetik, Pharmakodynamik) offen, deren Klärung möglicherweise einen Beitrag zur Erkennung von Risikopatienten leisten kann. Das BfArM wird mit dem Pharmaunternehmen Pfizer Kontakt aufnehmen, um die Fragen zu erörtern.
4. Das BfArM wird die entsprechenden europäischen Gremien im Bereich Arzneimittelsicherheit über die in Deutschland aufgetretenen schweren, teilweise tödlich verlaufenden Reaktionen nach Anwendung von Viagra® informieren und auf die geplanten deutschen Aktivitäten aufmerksam machen.
5. Die AkdÄ wird auch weiterhin die Öffentlichkeit über die möglichen Risiken von Viagra® intensiv informieren. Das BfArM prüft, inwieweit es sich selbst in die öffentliche Aufklärungsarbeit einbinden kann. KHM

Warn-Signale

Englische Autoren berichten über zwei 49 bzw. 57 Jahre alte Frauen, die nach der Einnahme von **chinesischen Kräutern** wegen eines chronischen Ekzems eine **interstitielle Nephritis mit terminaler Niereninsuffizienz** entwickelten. Diese pflanzlichen Präparationen enthielten *MuTong*. Dies ist der chinesische Name für Pflanzen, die sich von *Aristolochia manshuriensis* oder verschiedenen Arten von *Akebia* oder *Clematis* ableiten. In diesen Präparaten wurde durch HPLC (high-performance liquid chromatography) Aristolochia-Säure nachgewiesen, die als nephrotoxisch ausgewiesen ist. Ähnliche Fälle wurden in Belgien beobachtet. Entsprechende Pflanzenbestandteile sind auch in verschiedenen Schlankheitsmitteln enthalten.

In diesem Zusammenhang muss also noch einmal vor paramedizinischen „natürlichen“ Heilmethoden gewarnt werden. Der Vorstellung, pflanzliche Mittel seien ungefährlich, weil „ohne Chemie“ und „natürlich“, muss ärztlicherseits energisch entgegengetreten werden. Eines der stärksten und gefährlichsten Gifte, die wir kennen, ist das des Knollenblätterpilzes, also auch „reine Natur“.

Literatur:

Lord GM et al: Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999; 354: 481-482.

Unter dem Antihistaminikum **Fexofenadin (Telfast®)** beobachteten niederländische Autoren bei einem 67-jährigen Pa-

tienten eine QT-Verlängerung. Dies führte schließlich zu einer Extrasystolie und auch einer **polymorphen ventrikulären Tachykardie**. Diese UAW wurde durch Reexposition bestätigt.

Die proarrhythmische Wirkung dieser Substanz wurde auch in der 68. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der AkdÄ besprochen (AVP 3/99, S. 13).

Literatur:

Pinto YM et al: QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine, *Lancet* 1999; 353: 980.

Elias et al. berichten über eine durch das Neuroleptikum **Clozapin (Leponex®)** induzierte akute **interstitielle Nephritis** bei einer 38-jährigen Patientin. Die Symptome der Erkrankung fielen elf Tage nach Beginn der Medikation auf. Die Patientin musste dialysiert werden. 15 Tage nach dem Absetzen von Clozapin hatten sich die Kreatininwerte wieder normalisiert.

In der UAW-Datenbank Phoenix der AkdÄ finden sich vier Verdachtsfälle einer interstitiellen Nephritis im Zusammenhang mit einer Clozapin-Therapie.

Literatur:

Elias TJ et al: Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Lancet* 1999; 354: 1180-1181.

HÖ

Die preisgünstige Verordnung

Enalapril

Laut Arzneiverordnungs-Report 1999 zeigen die ACE-Hemmer eine weitere Steigerung der Verordnungen. Seit Ablauf des Patentschutzes stehen nunmehr auch für Enalapril zahlreiche Generika zur Verfügung. Die aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 1. 3. 2000);
Alle Preisangaben in DM.

Festbetrag Präparat	Packungspreis
Enalapril Tabletten, 5 mg, 100 Stück, FB: 93,36 DM	
Enal 5	41,93
Corvo 5 mg	41,95
Enabeta 5	41,95
Enadura 5 mg	41,95
Enahexal 5 mg	41,95
Enalagamma 5 mg	41,95
Enalapril 5 von ct	41,95
Enalapril AZU 5 mg	41,95
Enalapril STADA 5 mg	41,95
Enalapril-ratiopharm 5 mg	41,95
Ena-Puren 5 mg	41,98
Enalapril BASF 5 mg	44,98
Benalapril 5 mg	45,75
Enalapril Verla 5 mg	45,95
Enalapril Basics 5 mg	49,50
FB Pres 5 mg	93,36
FB Xanef 5 mg	93,36

Zitate

Lamivudin in der Therapie der chronischen Hepatitis B – eine Ein-Jahres-Beobachtung

Mit dem oralen Nukleosid-Analogon Lamivudin (Epivir®) steht ein neues Therapieprinzip in der Behandlung der chronischen Hepatitis B-Infektion zur Verfügung. Die Substanz ist schon seit längerem in der Behandlung von HIV-Infektionen etabliert. Lamivudin inhibiert die virale DNA-Replikation. In Phase II-Studien konnte gezeigt werden, dass es in einer Dosierung von 5 bis 600 mg pro Tag die Hepatitis B-Virus-DNA im Serum zu supprimieren vermag.

In die vorliegende Doppelblindstudie der Arbeitsgruppe von C. L. Lai et al. wurden 358 chinesische Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion eingeschlossen und drei Studienarmen nach Randomisierung zugeteilt. Die eine Gruppe erhielt 100 mg Lamivudin pro Tag für ein Jahr, die zweite 25 mg und die dritte ein Placebopräparat. In regelmäßigen Abständen erfolgten Laborkontrollen (z. B. Transaminasen, HBV-DNA, Anti-HbeAg,

Anti-HbsAg). Vor und nach Therapieende wurde eine Leberbiopsie durchgeführt.

Im Vergleich zur Placebogruppe kam es sowohl bei Einnahme von 25 mg als auch bei 100 mg Lamivudin zu einer signifikanten Besserung der auf dem sog. „Knoddel-Score“ gemessenen nekroinflammatorischen Aktivität und Fibrose. Ferner war eine signifikant häufigere

komplette HBsAg-Elimination und HBV-DNS-Suppression in der Lamivudin-Gruppe zu verzeichnen. Auch die sGPT-Normalisierung war in der Lamivudin-Gruppe signifikant häufiger. Dabei wies die 100 mg-Lamivudin-Dosis insgesamt eine signifikant höhere Ansprechrate auf als die 25 mg-Dosis. Wesentliche auf die Substanz zu beziehende UAW wurden nicht beobachtet. Höhere Dosen als 100 mg pro Tag könnten die

Ergebnisse

Variable	Placebo N = 73	Lamivudin 25 mg N = 142	Lamivudin 100 mg N = 143
Besserung im Knoddel-Score um mehr als 2 Punkte (Leberhistologie)	25 %	49 %	56 %
HBsAg-Serokonversion	4 %	13 %	16 %
sGPT-Normalisierung	24 %	65 %	72 %

Ergebnisse weiter verbessern. Es ist jedoch zu früh, die Wirksamkeit von Lamivudin auf den Langzeitverlauf und die Prognose der Hepatitis B einschließlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms abzuschätzen, sowohl im Vergleich zur Behandlung mit Interferon-alfa als auch möglicherweise mit deren Kombination. Hierzu müssen weitere laufende Studien anderer Zentren abgewartet werden. Auch ist die mögliche Wirksamkeit bei der Hepatitis C noch nicht ausreichend untersucht.

Literatur

Lai CL, Chien RN, Chang TT et al.: A one-year-trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 114-115.

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

FAZIT

Bei wesentlich besserer Verträglichkeit im Vergleich zu Interferon-alfa steht mit Lamivudin ein effektives Therapieprinzip zur Behandlung der chronischen Hepatitis B-Infektion zur Verfügung.

Clindamycin und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe

In einer Klinik in Richmond/Virginia wurde ein Ausbruch von *Clostridium difficile*-assoziiierter Diarrhoe durch einen Clindamycin-resistenten Stamm beobachtet. Die Reduktion des Clindamycin-Verbrauchs führte zu einem Rückgang der Fälle von 11,5/Monat auf 3,3/Monat. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass eine krankenhausesweite Reduktion des Clindamycin-Einsatzes ein effektiver Weg ist, die Zahl der Infektionen durch *C. difficile* zu senken.

Die sogenannte Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Enterokolitis stellt eine gefährliche Komplikation der Antibiotikatherapie dar. Sie wird hervorgerufen durch das ubiquitär verbreitete *C. difficile*, das typischerweise gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent ist. Dieser anaerobe Sporenbildner wird in 20–60% der Stühle gesunder Säuglinge und in 2–10% der Stühle von gesunden Kindern und Erwachsenen gefunden. Im Hospitalbereich wurden Ausbreitungen über Schmutz-Schmierinfektionen und Thermometer beschrieben. Unter Antibiotikatherapie kann der multiresistente Keim infolge direkter Selektion oder begünstigt durch andere Störungen der Mikroökologie zu hohen Keimzahlen anwachsen und ein Enterotoxin sowie ein Zytotoxin bilden, sodass es zu vermehrtem Flüssigkeitsaustritt in den Darm und zu Hämorrhagien kommt. Das Krankheitsbild ist variabel von blauen Diarrhoen bis hin zu schwer beherrschbaren Kolitiden. Als **auslösende**

Antibiotika kommen außer **Clindamycin** nahezu alle **Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Tetracycline, Makrolide** und **Co-trimoxazol** in Frage. Die bakteriologische Diagnostik stützt sich auf den kulturellen Nachweis der Erreger und seiner Toxine im Stuhl. **Therapeutika der Wahl sind Vancomycin oder Metronidazol.**

In den USA gehört *C. difficile* derzeit zu den am häufigsten nachgewiesenen enteropathogenen Keimen und zu den wichtigsten Erregern von nosokomialen Infektionen in Pflegeheimen und Kliniken (bis zu 25% der Fälle von krankenhauserworbener Diarrhoe). Von diesen Verhältnissen ist man in Deutschland derzeit glücklicherweise weit entfernt. Da Clindamycin eine besonders gute Gewebe- und Knochengängigkeit besitzt und gegen Staphylokokken und andere grampositive Erreger sowie gegen gramnegative, nicht sporenbildende Anaerobier gut wirksam ist, stellt es ein wichti-

ges Antibiotikum dar. Ob es häufiger zu Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe führt als andere Substanzen, ist strittig. Die Publikation gibt jedoch Veranlassung, erneut auf die Gefahr einer pseudomembranösen Kolitis unter Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis hinzuweisen und die epidemiologische Situation in Deutschland aufmerksam zu verfolgen.

Literatur:

Climo MW, Israel D, Wong E et al: Hospital-wide sestriction of clindamycin: effect on the incidence of clostridium difficile-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998; 128, 989-995.

*Prof. Dr. med. Ulrich Höffler
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein GmbH
Bremsersstraße 79, 67063 Ludwigshafen*

Metformin bei Insulin-behandeltem Typ 2-Diabetes

Metformin erlebt eine Renaissance. Sie wird dadurch begünstigt, dass dieses Biguanid – *bei Beachtung der Kontraindikationen!* – nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist. (Über Indi-

kationen und Kontraindikationen hatten wir bereits in AVP berichtet (3)). Es sind dies vor allem unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die dosisabhängig auftreten und rasch reversibel sind.

Seit der *United Kingdom Prospective Diabetes-Studie (UKPDS 34)* ist Metformin als orales Antidiabetikum der 1. Wahl bei adipösen Typ 2-Diabetikern etabliert, die unter Basistherapie (Schulung, diabetesgerechte Ernährung, Selbstkontrolle) nicht ausreichend einstellbar sind.

Jetzt liegt eine kleine, aber sorgfältig kontrollierte Studie bei Typ 2-Diabetikern vor, bei denen trotz 2-jähriger Insulintherapie (mittlere Tagesdosis 96 E in zwei oder mehr Injektionen) der HbA_{1c}-Wert nicht unter 8% gesenkt werden konnte. Wenn man zusätzlich Metformin bis zur Maximaldosis von 5 x 500 mg/die gab, wurde nach 24 Wochen das HbA_{1c} um -2,5% (Placebo: -1,6%) gesenkt. Dabei konnte die Insulindosis reduziert werden (Placebo: signifikante Steigerung der Insulindosis um 22,8

E/die). Bei Placebo kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme, die unter Metformin ausblieb. Günstige Effekte auf das Lipoproteinprofil wurden durch Metformin erzielt. Sie sind vermutlich Folge der besseren Diabeseinstellung. Ein spezifischer Effekt ist aber nicht anzunehmen.

Die vielversprechenden Ergebnisse entsprechen den Erwartungen. In Deutschland ist Metformin bei Typ 2-Diabetes zugelassen, wenn das Therapieziel durch angemessene Ernährung und körperliche Aktivität nicht erreicht werden kann. Die Kombination mit Sulfonylharnstoffen wird ausdrücklich erwähnt. Diese Studie legt in besonderen Fällen auch die Kombination mit Insulin nahe, die in manchen Ländern schon seit langem praktiziert wird.

Literatur

1. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin treated type 2 diabetes mellitus – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1999; 352: 854-865.
3. Dannehl A: Metformin – Indikationen, Kontraindikationen, Kontrollen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 1997; Heft 1: S. 3.

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

... was uns sonst noch auffiel

Funktionelle Lebensmittel – Segen für die Gesundheit oder Quacksalberei?

„Funktionale“ Botschaften sind derzeit in der Lebensmittelbranche sehr beliebt. Zusätze von probiotischen Milchsäurekulturen, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen sowie Kräutern und nicht-nutritiven Pflanzeninhaltsstoffen werden genutzt, um Zusammenhänge mit gesundheitsfördernden Wirkungen herauszustellen. In der Werbung wird oft nicht nur allgemein eine Förderung der Gesundheit, sondern auch eine Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens bis hin zu einer Verminderung des Risikos bestimmter ernährungsbedingter Krankheiten versprochen.

Die Grenze zwischen Lebensmittel und Arzneimittel wird immer mehr verwischt. Diese sog. „**Functional Foods**“ (synonym in Japan und den USA auch als „Designer Foods“, „Nutraceuticals“, „Performance Food“ oder „Food for Special Health“ bezeichnet) entsprechen dem allgemeinen Trend zu alternativen

Naturheilmitteln und zur Selbstmedikation. Es werden die bestehenden Rechtsunsicherheiten und Gesetzeslücken ausgenutzt; der Profit lockt.

Zweifelsohne bietet der Zusatz von einigen Nährstoffen zu Lebensmitteln wirkliche Vorteile. In diesem Sinne ist z. B. das jodierte und fluoridierte Speisesalz ein wahrer Segen. Eine mögliche positive Wirkung auf die Gesundheit des Menschen muss aber wissenschaftlich gesichert sein, wenn wir Ärzte dem zustimmen und so Mitverantwortung dafür tragen sollen, dass unsere Patienten ihr gutes Geld ausgeben.

Die ärztliche Verantwortung wird unterstrichen durch die negativen Ergebnisse von Interventionsstudien mit hohen Dosen von Beta-Carotin, Vitamin E und Vitamin A zur primären und sekundären Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten: die Schutzfunktion dieser Stoffe und anderer Antioxidanzien bei der Risi-

kominderung von Krebs und Arteriosklerose ist derzeit unbewiesen. Nicht einmal die Unbedenklichkeit dieser Stoffe steht fest.

Fragen und Probleme entstehen nicht nur, wenn die zugesetzten Stoffe wenig getestet sind bzw. die geforderte gesundheitliche Unbedenklichkeit in den verzehrten Mengen nicht belegt ist oder die Behauptung gesundheitsfördernder Eigenschaften auf schwachen Beinen steht. Dies ist z. B. nicht nur der Fall bei der Anreicherung von Lebensmitteln mit Bioflavonoiden, sondern auch, wenn unbedeutende und damit unwirksame Mengen eines anerkannten Stoffes dem „funktionellen Lebensmittel“ zugefügt werden und nicht zuletzt, wenn diese Lebensmittel gleichzeitig einen hohen Gehalt an Fett, Salz oder Zucker aufweisen.

Nach deutschem und europäischem Lebensmittelrecht ist es verboten, Werbeaussagen zu treffen, die sich auf die Be-

Tabelle 1: Zusätze zu sog. „funktionellen Lebensmitteln“ – Beispiele

Sinnvoll	Evtl. nützlich	Sicher überflüssig
Jodiertes und fluoridiertes Speisesalz	Antioxidanzien (Vitamine C, E, Selen)	Brain Food (Phosphatidylserin)
Medical Foods (Bilanzierte Diäten wie z. B. bei Kurzdarmsyndrom)	Pro- und präbiotische Lebensmittel ²	Fortifizierte Lebensmittel (reich an Fett, Natrium, Zucker)
Mit Folsäure angereicherte Lebensmittel ¹	Fettersatzstoffe (Übergewicht)	Vitamierte Bonbons u. a. m.
Zuckeraustauschstoffe (Zahnkaries)		Zuckeraustauschstoffe (Diabetes mellitus)

¹ Zur Verbesserung der Folsäureversorgung (Neuralrohrdefekte, Homocysteinspiegel)

² „Probiotika“ sind lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen sollen. Demgegenüber sind „Präbiotika“ spezifische unverdauliche Stoffe, die selektiv insbesondere Bifidobakterien in ihrem Wachstum im Darm fördern und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen sollen.

seitigung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten beziehen. Dies möchte die Lebensmittelindustrie verständlicherweise ändern und hat dabei amerikanische Vorbilder im Auge. Dies kann aber nicht im wohlverstandenen Interesse der uns anvertrauten Patienten und deren Geldbeutel liegen. Wenn Auslobungen (sog. „Health Claims“) ausgesprochen werden, wie z. B. „reich an Calcium“, „Calcium hilft beim Aufbau von starken Knochen“ usw., so ist ein Beleg durch kontrollierte Studien am Menschen zu fordern, ehe solche Aussagen zuzulassen sind.

Schließlich ist es für das Image der Lebensmittelwirtschaft sicherlich nicht förderlich, wenn ständig neue Produkte mit zweifelhaftem Nutzen auf den Markt kommen. Hier sollten durch uns Ärzte und die nationalen Gesundheitsbehörden strenge Maßstäbe gefordert werden.

Literatur

Großklaus R: Functional Food – Lebensmittel oder Arzneimittel? Ernährungs-Umschau 1998; 45: 570-573.

Weitere Literatur auf Anfrage.

FAZIT

In nur wenigen Fällen kann behauptet werden, dass Nahrungsmittelzusätze sinnvoll sind; öfter ist allerdings der Nutzen fraglich. In vielen Fällen ist der Zusatz sicher überflüssig.

*Prof. Dr. med. Rolf Großklaus
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und
Veterinärmedizin*

*Fachgruppe Ernährungsmedizin
Thielallee 88-92, 14191 Berlin*

Merck-Würdigkeiten: Hersteller ruft zum Verordnungswettbewerb

Wenn es darum geht, Werbestrategien mit dem Ziel der Umsatzsteigerung zu entwickeln, waren Firmen schon immer sehr „kreativ“. Warum also nicht mal die Ärzteschaft zu einem „sportlichen Verordnungswettbewerb“ aufrufen. So unlängst geschehen im Namen der Firma Merck dura, Darmstadt.

Bei dem ausgelobten Wettbewerb werden alle Ärzte belohnt, die nachweislich innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten mindestens 50 Einheiten Omeprazol dura verordnen. Als Prämie winkt eine Flasche eines durchaus schmackhaften israelischen Markensektes. Bei noch größerer Verordnungsfreude lässt sich der Sektvorrat entsprechend aufstocken.

Dies ist leider eine der immer zahlloser werdenden geschmacklosen (oder sollte man hier ausnahmsweise sagen: „geschmackvollen“) Werbeaktivitäten der pharmazeutischen Industrie. Man kann nur hoffen, dass sich die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen durch solche „Marketing-Mätzchen“ nicht verführen lassen. Allem Anschein nach

wurde dieser Wettbewerb durch einen Mitarbeiter des pharmazeutischen Außendienstes initiiert, stellt also wahrscheinlich keine vom Konzern getragene Marketingaktivität dar. Allerdings kann man den Marketing-/Vertriebsverantwortlichen der Firma Merck dura nur raten, solche als Wettbewerb getarnten subtilen Bestechungsversuche zu unterbinden. Sie sind einem guten Image ganz sicherlich nicht zuträglich.

Ganz nebenbei hätte uns auch der Preis für den „Wettbewerbssieger“ interessiert. Unser Vorschlag auf den Merck-Zettel geschrieben: für den verwöhnten Arztgaulen vielleicht etwas Hochkarätiges aus der Champagne oder von der Krim...

KHM/JDT

PS: Sollten Sie auch zu solchen Wettbewerben eingeladen oder mit anderen fragwürdigen Marketingstrategien konfrontiert werden, bitten wir Sie, uns darüber zu informieren, damit wir sie auch weiterhin in AVP vorstellen und kritisch kommentieren können. Vielen Dank!