

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



Impressum

Redaktion:

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

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2001

Editorial

Lipobay® – wirklich ein Skandal? Seite 2

Therapie aktuell

„Grippe-Impfung“: Nutzen, Risiko, Kosten Seite 2

Welche Substanzgruppen sind für den Beginn einer Bluthochdrucktherapie geeignet? Seite 4

Nutzen von Irinotecan in der primären Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome Seite 5

Lokale antibiotische Therapie bei entzündlichen Ohrerkrankungen Seite 6

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Quetiapin Seite 7

Becaplermin – ein Gel zur Behandlung von diabetischen Ulzera Seite 8

Betarezeptorenblocker: Datenübersicht Seite 9

Inhalatives Insulin – die Therapie der Zukunft? Seite 9

Lomefloxacin-haltige Augentropfen Seite 10

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Orale Kontrazeptiva – 5 Fälle vermeidbarer letaler Thromboembolien Seite 11

Grapefruitsaft-induzierte Arzneimittelinteraktionen Seite 12

Akute disseminierte Enzephalomyelitis nach parenteraler Behandlung mit Pflanzenextrakten Seite 13

Pemphigus durch ACE-Hemmer? Seite 14

Tachykardie unter Moxifloxacin Seite 14

Die preisgünstige Verordnung

Bisoprolol Seite 14

Zitate

Statine vermindern Knochenfrakturen bei älteren Patienten Seite 15

Estrogen und Morbus Alzheimer Seite 15

Aggressive versus konventionelle lipidsenkende Therapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und progredienter Atherosklerose Seite 16

Amphotericin B – kontinuierlich verabreicht besser verträglich Seite 17

Selektive Cox-2-Hemmer – Nichtsteroidale Antirheumatika ohne Nebenwirkungen? Seite 17

Pravastatin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris: Ergebnisse der LIPID-Substudie Seite 18

... was uns sonst noch auffiel

Leseranfrage: Pamidronsäure Seite 18

Leitlinien zur Demenzbehandlung Seite 19

„Meinungsmacher werden honoriert“ Seite 19

Die Pharmaförster Seite 19

Wieviel Zink braucht der Mensch? Seite 20

In eigener Sache

Zur Bewertung von Rivastigmin (Exelon®) und Donepezil (Aricept®) in der Therapieempfehlung der AkdÄ zur Demenz Seite 20

Lipobay® – wirklich ein Skandal?

Wenn sich der Theaterdonner und das Medienspektakel über Lipobay® verzogen haben, werden die verschiedenen „Beteiligten im Gesundheitswesen“ ihre Wunden lecken und hoffentlich gemeinsam überlegen, wozu dieser im Grunde normale Vorgang Anlass geben könnte: von einem Mittel werden gravierende UAW bekannt, die im Vergleich zu am Markt vorhandenen Alternativen seinen Nutzen-Risiko-Quotienten bedenklich erscheinen lassen, Behörden oder Hersteller nehmen es daraufhin vom Markt. Hätten nicht die Bayer-Börsenkurse kräftig gewackelt, hätte die Öffentlichkeit schwerlich solch ein intensives Interesse an diesen Vorgängen genommen. Also nur „business as usual“? Nun, zumindest wieder einmal ein Anlass zum Nachdenken. An dieser Stelle seien aus Sicht der AkdÄ nur drei Aspekte kurz berührt:

1. Deutsches und europäisches Spontanerfassungssystem: Es ist so schlecht nicht, wie mehr oder minder kompetente Kritiker meinen – was nicht heißt, dass es nicht stets verbessert werden kann. Ärzte und Patienten sollten UAW verstärkt melden, die Behörde sollte in Zusammenarbeit mit der AkdÄ die eingehenden UAW-Signale kontinuierlich und kompetent analysieren und recht-

zeitig die notwendigen Konsequenzen ziehen.

Jedenfalls: Die AkdÄ hatte wichtige Signale schon im Mai als solche erkannt und deshalb Anfang Juni eine entsprechende Publikation beschlossen. Lipobay® ist kein Grund, um nun unter dem Druck oder mit der Gunst der politischen Großwetterlage ein aufwändiges zusätzliches Pharmakovigilanz-System zu etablieren, dessen praktischer Nutzen beim gegenwärtigen Diskussionsstand fragwürdig erscheint.

2. Was wir freilich dringendst benötigen, sind eine qualifizierte, industrieunabhängige ärztliche Fortbildung in Arzneitherapie und eine intensivierte Ausbildung der Studenten in der Klinischen Pharmakologie. Für beide Ziele setzt sich die AkdÄ seit langer Zeit ein. Im Bereich der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz soll jetzt gemeinsam mit der AkdÄ ein Pilotprojekt zur arzneitherapeutischen Fortbildung (SAmF: Strukturierte Arzneimittel-Fortbildung) auf der Basis unserer Leitlinien beginnen. Die Finanzierung wird über einen gemeinnützigen Förderverein erfolgen. Deutsche klinische Pharmakologen haben sich gemeinsam mit der AkdÄ an das Ministerium gewandt und nochmals

dringlichst darauf hingewiesen, dass im Rahmen der neuen Approbationsordnung klinisch-pharmakologisches Denken vorrangig im studentischen Unterricht gelehrt werden muss.

3. Die Arzneiverordnung in der ärztlichen Praxis könnte jetzt schon sicherer und optimiert gestaltet werden, wenn die Ärzteschaft verstärkt von teilweise sehr guter Verordnungssoftware spezialisierter Anbieter (wie etwa des Scholz-Verlages) Gebrauch machen würde.

Weiter bemüht sich die AkdÄ mit ihrer Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* um eine qualifizierte industrieunabhängige Fortbildung. Leider erreicht das Heft nicht alle Ärzte, obwohl es einen Ärztetagsbeschluss zur kostenlosen Verteilung über das Deutsche Ärzteblatt gibt. Angeblich sind hierfür die notwendigen Mittel nicht vorhanden. Wir meinen, die aktuellen Ereignisse sollten noch einmal Anlass sein, die Kosten-Nutzen-Relation neu zu überdenken.

Prof. Dr. med.

Bruno Müller-Oerlinghausen

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Therapie aktuell

„Grippe-Impfung“: Nutzen, Risiko, Kosten

Epidemien, die Influenza-Viren zugeordnet werden können, sind schon seit der Antike bekannt. Die größte Pandemie im 20. Jahrhundert, an der weltweit 20 Mio. Menschen gestorben sind, fand in den Jahren 1918/19 statt. Von den drei Subtypen A, B und C ist A als Hauptauslöser für Epidemien und Pandemien der wichtigste Erreger.

Der aerogenen Virus-Übertragung folgt eine anschließende Vermehrung in den Schleimhäuten des Nasopharynx (Pharyngitis, Tracheobronchitis). In schweren Fällen kann die Lunge befallen werden, wobei eine reine Influenza-Pneumonie selten ist. Diese wird meist durch Sekundärinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokok-

ken oder Hämophilus influenzae kompliziert (1). Die Frühdiagnose der Infektion gelingt am besten durch den Erregernachweis aus Rachenspülwasser oder Abstrichen (wichtig: rascher, gekühlter Materialtransport ins Labor). Hingegen erscheinen Serumantikörper erst 1–3 Wochen nach Krankheitsbeginn.

Mit Zulassung und Freigabe des aktuellen Influenza-Impfstoffes für die Wintersaison 2001/2002 wird ab Herbst 2001 für alle gefährdeten Personen, wie jedes Jahr, eine vorbeugende Influenza-Schutzimpfung empfohlen. Der aktuelle Impfstoff für die nördliche Hemisphäre setzt sich wie folgt zusammen: A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) und als B-Komponente B/Sichuan/379/99.

Nach frühestens einer Woche beginnt der Aufbau des körpereigenen Impfschutzes und ist nach zwei Wochen vollständig ausgebildet (2).

Die vorbeugende Impfung ist trotz neu entwickelter antiviraler Medikamente wie Zanamivir und Oseltamivir (Wirkprinzip: Neuraminidaseblocker; siehe dazu auch AVP 1/2000 und AVP 1/2001), die auch nur im Anfangsstadium innerhalb der ersten 48 Stunden der Erkrankung einzusetzen sind, die wichtigste Komponente der gezielten Gegenmaßnahmen. Als Indikationsimpfung ist sie besonders empfohlen für ältere Menschen ab 60 Jahre, für Risikopatienten und Personen im Gesundheitswesen. Insbesondere Patienten mit chronischen Grunderkrankungen, wie Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, Patienten mit Leber-, Nieren- oder Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus und Stoffwechselerkrankungen, mit chronischen Anämien sowie bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten sowie Patienten unter Immunsuppression sollten geimpft werden. Darüber hinaus ist die Impfung allen Personen anzuraten, die einem erhöhten Infektionsrisiko (Arztpraxen, Schulen) unterliegen, oder Personen, die Infektionen auf andere übertragen können (3). Alle Mitarbeiter in der Krankenversorgung sollten sich angesprochen fühlen, da in Kliniken das Infektionsrisiko besonders hoch ist! Nach statistischen Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) rangiert das medizinische Personal in der Liste der Durchimpfungsrate an unterster Stelle.

Kontraindiziert ist die Impfung bei akut fieberhaften Erkrankungen und bei Personen mit Hinweis auf eine Allergie ge-

gen Hühnereiweiß. Infektionsgefährdete Schwangere sollten nur nach Risikoabwägung und erst ab dem 2. Trimenon geimpft werden. Erwachsene erhalten eine Impfdosis von 0,5 ml; für Kinder unter 3 Jahren wird eine reduzierte Dosis empfohlen. In Deutschland stehen aktuell neun prinzipiell vergleichbare „Spaltimpfstoffe“, welche das hochgereinigte Oberflächenglykoprotein Hämagglutinin enthalten, zur Verfügung. Der i.m. zu injizierende Impfstoff ist besonders gut verträglich und nebenwirkungsarm.

Neben den bei allen Impfstoffen beobachteten Lokal- und Allgemeinreaktionen kann es in seltenen Fällen zu systemisch allergischen Reaktionen kommen. Ebenfalls sehr selten sind eine Vaskulitis oder eine vorübergehende Thrombozytopenie, als deren Folge Blutungen auftreten können.

Neu hinzugekommen sind zwei Influenza-Impfstoffe mit einem zusätzlichen Adjuvans (Fluad® und Addigrip®), die eine stärkere Immunantwort auslösen. Gerade für Menschen mit eingeschränkter Immunantwort sind die „verstärkten“ Impfstoffe besonders geeignet. In klinischen Studien konnten deutlich höhere Antikörpertiter gemessen werden (4).

An dem medizinischen und wirtschaftlichen Nutzen der Influenza-Vakzine besteht kein Zweifel. Mehrere Studien belegten, dass Geimpfte weniger Erkrankungstage aufwiesen, die Erkrankungshäufigkeit und ärztlichen Konsultationen reduziert wurden und eine Abnahme der Krankenhausaufenthalte und der Todesfälle eintrat. Impfungen von Personal und Patienten in Pflegeheimen senkten die Mortalitätsrate drastisch (5).

Gemessen an den verschiedensten Endpunkten ist die Effektivität eindeutig belegt, und zwar auch außerhalb klassischer „Grippewellen“ (5, 6, 7). Interindividuelle und intraindividuelle Unterschiede bestehen hinsichtlich der Effektivität, wobei die Schutzrate der Impfung mit 40 bis 80 % angegeben wird. Sie ist vom Gesundheitszustand des Impflings und von der Übereinstimmung des Impfstamms mit dem zirkulierenden Wildvirus abhängig.

Die Preise der Fertigspritzen der verschiedenen Impfstoffe sind vergleichbar bei ca. DM 20. Die Preise der „verstärkten“ Impfstoffe Addigrip® bzw. Fluad® liegen bei DM 26,15 bzw. DM 27,10. Größere Vergleichsuntersuchungen zur Verträglichkeit wurden bisher nicht publiziert.

Literatur

1. Doerr HW, Maass G, Rabenau HF, Zielen S: Die Labordiagnose der Viruspneumonie. Lab Med 1989; 13: 269–276.
2. Epidemiologisches Bulletin (Robert Koch Institut) 37/2000.
3. Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO). Epidemiologisches Bulletin 2/2000.
4. DeDonato S, Granoff D, Minutello M et al.: Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. Vaccine 1999; 17 (23–24): 3094–3101.
5. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al.: Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults. JAMA 2000; 284: 1655–1663.
6. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al.: Effectiveness of influenza vaccine in health professionals. JAMA 1999; 281: 908–913.
7. Carman WF, Elder AG, Wallace LA: Effects of influenza vaccination of health care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 355: 93–97.

Dr. med. R. Allwinn,

Prof. Dr. med. H. W. Doerr

*Institut für Medizinische Virologie und
Impfambulanz*

Universtätsklinikum Frankfurt/M.

Paul-Ehrlich-Straße 40,

60596 Frankfurt/M.

FAZIT

Die jährliche Influenza-Impfung ist besonders wichtig für Personen über 60 Jahre und Risikogruppen, wie Patienten mit chronischen Grunderkrankungen und Immunsupprimierte, aber auch exponierte Personen mit viel Publikumsverkehr und Personen im Gesundheitswesen.

Welche Substanzgruppen sind für den Beginn einer Bluthochdrucktherapie geeignet?

Bei einem Vergleich der Anfang 2000 geltenden Empfehlungen zur Hochdrucktherapie, wie sie von der „Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes“ und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herausgegeben wurden, zeigt sich, dass von der Hochdruckliga Saluretika, Betablocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Alphablocker als weitgehend gleichwertig für den Beginn einer antihypertensiven Therapie angesehen werden, wohingegen die AkdÄ Saluretika und Betablockern den Vorzug gibt. Die Ergebnisse einer Zwischenanalyse der ALLHAT-Studie veranlassten die Hochdruckliga, Alphablocker nicht länger für die Monotherapie zu empfehlen. Die AkdÄ steht vor der Frage, um welche Substanzgruppen Saluretika und Betablocker als Antihypertensiva 1. Wahl ergänzt werden sollten.

Als Entscheidungshilfe wurden von Hypertonie-Forschern die Ergebnisse zweier Studien, die am 9. Dezember 2000 im selben Heft des Lancet publiziert wurden (1, 2), mit ähnlicher Spannung erwartet, wie von Genetikern die parallele Publikation des Genoms in Nature und in Science im Februar 2001. Bei beiden Lancet-Publikationen handelt es sich um Metaanalysen, die den Stellenwert von Calciumantagonisten, in einer der beiden Studien (2) auch den von ACE-Hemmern und anderen blutdrucksenkenden Mitteln, in der Initialtherapie des Hochdrucks klären sollten.

Zu welchen Schlussfolgerungen kommen die beiden Gruppen von Metaanalysten anhand der weitgehend gleichen Studien?

Pahor et al. stellen fest: „Die große verfügbare Datenbasis randomisierter kontrollierter Studien legt nahe, dass Calciumantagonisten anderen Gruppen von Antihypertensiva als Initialmedikamente in der Reduktion des Risikos einiger bedeutender Hochdruckkomplikationen unterlegen sind. Auf der Basis dieser

Daten können lang wirkende Calciumantagonisten nicht zur Initialbehandlung des Hochdrucks empfohlen werden.“

Die Interpretation des Analyseergebnisses von Neal et al. lautet: „Die Übersicht der placebokontrollierten Studien stellt einen überzeugenden Beweis für den Nutzen von ACE-Hemmern und Calciumantagonisten dar. Geringer ist die Evidenz von Unterschieden zwischen Behandlungsregimen, die auf den verschiedenen Klassen von Antihypertensiva aufbauen.“

Diese abschließenden Urteile machen u. a. unterschiedliche Ansätze in beiden Metaanalysen deutlich. Pahor et al. wählten nur solche Studien aus, in denen Calciumantagonisten mit anderen Antihypertensivgruppen verglichen wurden. Sie fanden insgesamt 9 Studien, in denen Dihydropyridin-Calciumantagonisten, Nicht-Dihydropyridine sowie kurz und lang wirkende Calciumantagonisten vertreten waren. Neal et al. wählten dagegen einen breiteren Ansatz. Sie analysierten zunächst 6 placebokontrollierte Studien, davon 4 mit ACE-Hemmern und 2 mit Calciumantagonisten. Ferner wurden 3 Studien evaluiert, die sich der Frage des Nutzens einer intensiveren oder weniger intensiven Blutdrucksenkung widmeten. Hierauf wird im Folgenden nicht näher eingegangen. Schließlich wählten sie 8 Studien aus, bei denen Vertreter unterschiedlicher Antihypertensivgruppen miteinander verglichen wurden, davon waren 6 dem Vergleich von Calciumantagonisten mit anderen Gruppen gewidmet. Alle 6 Studien finden sich auch in der Analyse von Pahor et al., dort aber zusätzlich 3 Studien (CASTEL, FACET, MIDAS), die Neal et al. nicht berücksichtigen. Als ein methodisches Qualitätsmerkmal der Untersuchung von Neal et al. ist anzusehen, dass bei ihrer Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration die zu untersuchenden Hypothesen, die einzuschließenden Studien sowie die Art der Endpunkte festgelegt wurden, bevor die

Resultate der jeweiligen Studien bekannt waren.

Eine Gegenüberstellung der vergleichbaren Teile beider Metaanalysen stößt auf verschiedene Schwierigkeiten. Neben der unterschiedlichen Anzahl eingeschlossener Studien für den Vergleich von Calciumantagonisten mit anderen Antihypertensiva wurden als Maß des Wirksamkeitsunterschiedes in der Studie von Pahor et al. die odds ratio, in der Trialists' Collaboration das relative Risiko gewählt. Bei den vorliegenden Ereignisraten sind die numerischen Unterschiede beider Rechenverfahren jedoch überwiegend gering. Pahor et al. vergleichen Calciumantagonisten mit allen anderen eingesetzten Antihypertensiva, während Neal et al. Calciumantagonisten mit Diuretika/Betablockern sowie ACE-Hemmer mit Calciumantagonisten jeweils getrennt vergleichen. Auch verwirren Unterschiede bei der Datensammlung.

Welche zusammenfassenden Schlussfolgerungen können wir aus den beiden Metaanalysen in Bezug auf die im Titel gestellte Frage ziehen?

Saluretika und Betablocker gelten als unbestrittener Standard einer initialen antihypertensiven Monotherapie. Die Diskussion gilt als abgeschlossen, auch wenn z. B. Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede mit einer Unterlegenheit der Betablocker bei alten Patienten (3) vorliegen. In vier placebokontrollierten Studien haben sich auch ACE-Hemmer für die Initialtherapie qualifiziert, dabei gibt es verschiedene Hinweise, dass bei Hochrisikopatienten der Nutzen der Behandlung höher sein kann, als das Ausmaß der Blutdrucksenkung erwarten lässt. Die Kontroverse um die Calciumantagonisten kann dagegen noch nicht als abgeschlossen gelten. Zwar ergeben die beiden placebokontrollierten Studien, in denen die Dihydropyridine Nifedipin und Amlodipin eingesetzt wurden, in der metaanalytischen Zu-

sammenfassung eine ebenso starke Reduktion größerer kardiovaskulärer Ereignisse wie unter ACE-Hemmern. Die Repräsentativität dieser Studien für die Mehrzahl der Hypertoniker ist jedoch begrenzt. Die mit 4695 Patienten größere von beiden Studien wurde ausschließlich bei Alten mit isolierter systolischer Hypertonie vorgenommen, die mit 825 Patienten kleinere prüfte in erster Linie und mit negativem Ergebnis, ob Amlodipin die Progression früher koronarsklerotischer Veränderungen verlangsamt.

Bei den Vergleichen von Calciumantagonisten mit Diuretika/Betablockern finden Neal et al. eine signifikante Überlegenheit der Calciumantagonisten bei der Vermeidung des Schlaganfalls und eine Unterlegenheit bei der Vermeidung der koronaren Herzkrankheit. Im Vergleich zu ACE-Hemmern sind Calciumantagonisten bei der koronaren Herzkrankheit und zusätzlich bei der Herzinsuffizienz unterlegen. Pahor et al. finden ebenfalls beim Herzinfarkt, bei der Herzinsuffizienz und bei den größeren kardiovaskulären Ereignissen eine Unterlegenheit der Calciumantagonisten im Vergleich zu allen anderen Antihypertensiva, während sich bei Schlaganfall und Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede errechneten.

Literatur

1. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al.: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 949–954.
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–1907.
4. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al.: Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–360.

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Medizinische Klinik II
Zentralkrankenhaus Reinkenheide
Postbrookstraße 103,
27574 Bremerhaven*

FAZIT

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in Mitteleuropa das koronare Risiko des Hypertonikers bei weitem das zerebrovaskuläre Risiko übersteigt, sollten Betablocker, ACE-Hemmer und Saluretika die Antihypertensiva erster Wahl in der antihypertensiven Monotherapie sein. Bis auf weiteres sind Calciumantagonisten für den überwiegenden Teil der Hypertoniker Antihypertensiva zweiter Wahl. Als Ausnahmen können ältere Patienten ohne koronare Herzkrankheit mit isolierter systolischer Hypertonie und Patienten mit Unverträglichkeit auf die erstgenannten Antihypertensiva-Gruppen gelten.

Durch die zitierten, mit großer Spannung erwarteten Metaanalysen sind weitere Studien keineswegs überflüssig geworden. Wie kaum zuvor machen sie die Konsequenzen methodischer Unterschiede bei Metaanalysen, aber auch Defizite der Datenbasis deutlich. Damit lenken sie die Aufmerksamkeit auf noch nicht abgeschlossene Studien, hierunter vor allem auf die ALLHAT-Studie (4), in der Chlortalidon als Saluretikum, Lisinopril als ACE-Hemmer und Amlodipin als Calciumantagonist miteinander verglichen werden.

Nutzen von Irinotecan in der primären Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome

Die Kombination von 5-Fluorouracil (5-FU) mit Folinsäure (FS) gilt bis heute als Standardtherapie für Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen.

In zwei Phase III-Studien konnte kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen, die auf eine primäre Therapie mit 5-FU-haltigen Schemata nicht ansprechen oder nach dieser Therapie rezidierten, von einer „Zweitlinien“-Chemotherapie mit Irinotecan (Campto®), einem Topoisomerase I-Inhibitor, hin-

sichtlich Überlebensdauer und Lebensqualität profitierten (1, 2).

Im vergangenen Jahr sind die Ergebnisse von zwei Phase III-Studien bei insgesamt 1070 Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen publiziert worden, in denen jeweils eine Standardtherapie mit 5-FU plus FS mit einem Irinotecan-haltigen Kombinationsschema und darüber hinaus einer Monotherapie mit Irinotecan verglichen wurde (3,4). Primäre Endpunkte dieser Studien waren Ansprechrate (3) bzw. progressfreies Überleben (4). In beiden Studien

wurde die Lebensqualität der palliativ behandelten Patienten anhand von Fragebögen der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) ausgewertet. Die Kombination von Irinotecan mit 5-FU und FS erwies sich als wirksamer im Hinblick auf die primären Endpunkte und führte zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2–3 Monate im Vergleich zur Standardtherapie mit 5-FU plus FS bzw. Monotherapie mit Irinotecan. Die für palliative Therapiekonzepte sehr wichtige Frage der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurde in

einer Studie ausführlich analysiert (3). Neben Neutropenie waren Diarrhöen und Asthenie häufige UAW bei Patienten, die mit Irinotecan behandelt wurden. Schwere Diarrhöen führten bei wöchentlicher Anwendung der Chemotherapie mit Irinotecan bei knapp einem Drittel der Patienten zu zusätzlichen stationären Aufenthalten. Signifikante Unterschiede in der Lebensqualität fanden sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen jedoch nicht, da vermutlich die besseren Ansprechraten auf Irinotecan den Nachteil der häufigeren UAW ausglich.

Literatur

1. Rougier P et al.: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407.
2. Cunningham D et al.: Randomised trial or irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413.
3. Douillard JY et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-

centre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041.

4. Saltz LB et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal carcinoma. *N Engl J Med* 2000; 343: 905.

*Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig
Robert-Rössle-Klinik
Abt. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité, Campus Berlin-Buch
Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin*

FAZIT

Die primäre Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome mit Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure (FS) ist der bisherigen Standardtherapie mit 5-FU und FS hinsichtlich Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben signifikant überlegen. Diese Lebensverlängerung um etwa 2–3 Monate verteuert die Therapie um etwa 4.200 bis 5.600 DM/Monat.

Myelosuppression, Asthenie und Diarrhöen sind häufige UAW nach Irinotecan.

Der optimale Einsatz von Irinotecan in der palliativen Chemotherapie ist noch unklar.

Lokale antibiotische Therapie bei entzündlichen Ohrerkrankungen

Die Otitis externa diffusa ist eine in der Regel einseitige, mitunter äußerst schmerzhafte Entzündung der Haut des äußeren Gehörganges. In vielen Fällen liegt eine bakterielle Infektion vor: Leitkeime sind *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* und *Proteus*-Spezies. Die Behandlung stützt sich auf die subtile Reinigung des äußeren Gehörganges und eine antientzündliche Lokalthherapie (nach Ausschluss einer Trommelfellperforation).

Mit Povidon-Jod oder mit einer Kortison-Lösung getränkte Gazestreifen haben sich in der lokalen Behandlung der diffusen Otitis externa bewährt. Es finden auch Farbstoffe wie beispielsweise Fuchsinlösung Anwendung. Ist eine

Therapie mit abschwellenden Maßnahmen und Antiseptika nicht ausreichend, so ist bei den bakteriell bedingten Gehörgangsentzündungen die Indikation zur zeitlich begrenzten lokalen antibakteriellen Therapie gegeben. Während früher vorwiegend Aminoglykoside oder Peptidantibiotika wie Polymyxin B Verwendung fanden, haben sich in den vergangenen Jahren Fluorochinolone wie Ofloxacin und insbesondere Ciprofloxacin durchgesetzt. Für letztere sprechen die geringere Allergisierungsrate und das breitere antibakterielle Spektrum. Größere randomisierte Studien liegen allerdings nicht vor. Da es bislang die beiden Chinolone nicht als Ohrentropfen gibt, werden entweder entsprechende Augentropfen oder -salbe benutzt,

z. B. Floxal® (Ofloxacin), Ciloxan® (Ciprofloxacin), Okacin® (Lomefloxacin). Aber auch mit Ciprofloxacin-Infusionslösung getränkte Gazestreifen haben sich bewährt.

Insbesondere bei den *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen des äußeren Gehörganges werden in der Mehrzahl der Fälle in einigen wenigen Tagen zuverlässige Behandlungsergebnisse erzielt. Vorteile der Lokalthherapie im Ohrbereich sind die hohe Konzentration der Substanz am Ort der Entzündung und das weitgehende Fehlen systemischer Nebenwirkungen bei niedriger Dosis. Selbstverständlich sind bei jeder lokalen antibiotischen Behandlung die höhere Sensibilisierungsgefahr, eine raschere Resistenzentwicklung sowie das Nichterfassen tiefer gelegener Infektionen zu berücksichtigen. Im internationalen Schrifttum (*Brit Med J* 2000; 321: 126–127) wurde kürzlich auf die bessere Wirksamkeit und die geringeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen der lokal angewandten Fluorochinolone gegenüber Aminoglykosiden hingewiesen.

Im Allgemeinen hat sich eine zeitlich auf ca. 5 Tage begrenzte lokale Therapie bakterieller Gehörgangsentzündungen mit fluorierten Chinolonantibiotika bewährt. Dass in schweren Fällen ein Facharzt eingeschaltet werden sollte, ist selbstverständlich.

Literatur

auf Anfrage beim Verfasser

*Dr. med. Horst Luckhaupt
HNO-Klinik der Ruhr-Universität
St. Elisabeth-Hospital
Bleichstraße 15, 44787 Bochum*

FAZIT

Während früher vorwiegend Aminoglykoside oder Peptidantibiotika wie Polymyxin B Verwendung fanden, werden bakterielle Infektionen des Gehörganges heute vermutlich besser und effektiver mit fluorochinolonehaltigen Tropfen behandelt.

Quetiapin

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Quetiapin (Seroquel®) ist seit März 2000 zur Behandlung schizophrener Erkrankungen in Deutschland zugelassen. Der Wirkungsmechanismus basiert wie bei anderen atypischen Neuroleptika auf einer kombinierten Dopamin- und Serotonin-Rezeptorblockade. Nach klinischen Studien ist es in einer Dosis von 150–750 mg ebenso wirksam wie Standardneuroleptika, weist jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, vor allem bezüglich extrapyramidal-motorischer Symptome (EPS) und einer Hyperprolaktinämie, auf. Bedeutsame Nebenwirkungen sind anfängliche Sedierung und Gewichtszunahme.

Quetiapin erweitert das Spektrum der medikamentösen Behandlungsalternativen von Patienten mit schizophrenen Psychosen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob der vergleichsweise hohe Preis (Tagestherapiekosten bis zu 25 DM) durch eine überlegene Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit gerechtfertigt wird, wobei auch Aspekte von Compliance und Lebensqualität der Patienten in Rechnung gestellt werden sollten.

Pharmakokinetik und Wirkungsweise

Das Dibenzothiazepin Quetiapin hat eine mittlere HWZ von 7 Stunden, die Bioverfügbarkeit liegt bei 9%, die Plasmaproteinbindung beträgt über 80%. Die Substanz wird hepatisch metabolisiert, insbesondere über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4. Das Rezeptorbindungsprofil zeigt eine Blockade vor allem von serotonergen, dopaminergen und adrenergen Rezeptoren, ohne nennenswerte anticholinerge Aktivität.

Wirksamkeit

Nach klinischen Studien ist Quetiapin bei der Behandlung akuter Exazerbationen schizophrener Psychosen vergleichbar wirksam wie Haloperidol oder Chlorpromazin. In Metaanalysen finden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Quetiapin und anderen neueren atypischen Neuroleptika in der Wirksamkeit gegen schizophrene Positiv- und Negativsymptome. Offene Studien zeigten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin bei älteren Patienten mit psychotischen Störungen, einschließlich L-Dopa-induzierten Psychosen. Für die Wirksamkeit im Vergleich zu Clozapin, bei Therapieresistenz und in der Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen sowie bei anderen psychotischen Störungen liegen noch keine sicheren Erkenntnisse vor.

Unerwünschte Wirkungen

In allen Studien zeigte sich ein niedriges Risiko für EPS und Prolaktinerhöhungen unter Quetiapin. Krampfanfälle und hämatologische Veränderungen fanden sich seither nicht gehäuft, ebenso scheinen Blutdruck- und EKG-Veränderungen, insbesondere Verlängerungen der QT-Zeit, unter Quetiapin selten zu sein, sodass keine routinemäßigen Blutdruck-, EKG- oder Blutbildkontrollen vor und während der Behandlung gefordert sind. Häufige Nebenwirkungen von Quetiapin sind Müdigkeit, Sedierung, Hypotension und Schwindel. Die mittlere Gewichtszunahme liegt nach den verfügbaren Daten mit ca. 2 kg in 5–6 Wochen zwischen Clozapin oder Olanzapin einerseits und Risperidon oder Amisulprid andererseits. Gelegentlich kommt es zu Obstipation, Mundtrockenheit, passagerer Transaminasenerhöhung, geringgradiger Senkung der Schilddrüsenhormone und Leukopenie.

Kontraindikationen und Interaktionen

Kontraindikationen sind wie bei anderen Neuroleptika akute Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen. Wechselseitige Erhöhungen von Plasmaspiegeln mit möglicher Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkung können bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Nefazodon, Cimetidin, Cisaprid, Grapefruitsaft, Verapamil, Diltiazem, Erythromycin, Ketoconazol, Metronidazol) auftreten. Eine Senkung des Plasmaspiegels ist bei gleichzeitiger Einnahme von Leberenzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dexamethason) zu erwarten.

Praktisches Vorgehen und Kosten

Seroquel® ist als Filmtablette zu 25, 100 und 200 mg erhältlich. In der Regel wird einschleichend mit 50 mg täglich begonnen, prinzipiell sollte die Einnahme auf zwei Zeitpunkte verteilt werden. Die Aufdosierung auf 300–400 mg ist innerhalb von 4 Tagen möglich, eine weitere schrittweise Dosissteigerung auf 600–750 mg täglich kann in Abhängigkeit von der Symptomatik erfolgen. Die Erhaltungsdosis orientiert sich an der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Insbesondere bei älteren Patienten sollte die Dosisanpassung, beginnend mit 25 mg täglich, langsamer erfolgen. Eine initiale Sedierung sistiert häufig im Laufe der Behandlung. Die ansonsten gute Verträglichkeit, vor allem das seltene Auftreten von EPS und sexuellen Funktionsstörungen, bedingen die in der Regel gute Akzeptanz von Quetiapin.

Die aktuellen Preise für Seroquel® liegen bei etwa DM 6,75 pro 200 mg, die Tagestherapiekosten belaufen sich auf

etwa DM 10 bis 25 (bei 300–750 mg) und liegen damit im oberen Bereich der Kosten der anderen atypischen Neuroleptika. Die Behandlungskosten für 5 mg Haloperidol liegen im Vergleich dazu unter DM 1.

Literatur

auf Anfrage bei den Autoren

*Dr. med. Dipl.-Psych. M. J. Müller,
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. L. G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8,
55131 Mainz*

Becaplermin – ein Gel zur Behandlung von diabetischen Ulzera

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Becaplermin (Regranex®) ist eine interessante neue Therapieoption in der oft langwierigen und undankbaren Behandlung des diabetischen Ulkus. Seine Wirksamkeit ist in mehreren kontrollierten klinischen Studien belegt, allerdings ist der Unterschied im Therapieerfolg gegenüber der Kontrollgruppe nicht sehr ausgeprägt. Wünschenswert wäre der Therapievergleich mit anderen Formen der lokalen Wundbehandlung, beispielsweise mit Hydrokolloidverbänden in einer kontrollierten Studie. Angesichts der nicht unerheblichen Therapiekosten sollte die Behandlung mit Regranex® nur sonst therapierefraktären Fällen diabetischer, neuropathischer Ulzera vorbehalten bleiben. Die Wirksamkeit bei Ulzera mit einer Oberfläche von mehr als 5 cm² konnte nicht nachgewiesen werden.

Wirkprinzip

Becaplermin fördert die Chemotaxis und Zellproliferation. Im Tierversuch konnte vermehrte Bildung von Granulationsgewebe beobachtet werden.

Indikation

Becaplermin, ein rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB (rh-PDGF-BB), ist zur Behandlung von chronischen, neuropathischen und diabetischen Ulzera bis zu einer Fläche von maximal 5 cm² zugelassen. Der Wirkstoff wird als 0,01%ige Gelzubereitung mit einer Konzentration von 100 µg Becaplermin pro g Gel angeboten. Die Anwendung soll ausschließlich in Ver-

bindung mit der gängigen, feuchten Wundbehandlung und regelmäßigem chirurgischem Debridement erfolgen. Grund- oder Begleiterkrankungen wie floride Infektion der Wunde, pAVK oder eine Osteomyelitis sollen vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen bzw. behandelt sein.

Wirksamkeit/Klinische Studien

Es liegen die Ergebnisse von vier randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studien unter Einschluss von insgesamt 922 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I oder II und ein bis drei Ulzera des Stadiums III oder IV vor. Bei einer der drei Studien, die Becaplermin in der zugelassenen Dosierung von 100 µg/g Gel untersuchten, fand sich eine signifikant höhere Rate an kompletten Wundheilungen verglichen mit einer konventionellen feuchten Wundbehandlung. Zwei weitere Studien, darunter eine mit immerhin 250 Patienten, erbrachten keine Unterschiede zwischen den Prüfgruppen.

Risiken und Gegenanzeigen

Bei präklinischen Tests wurde keine Mutagenität festgestellt. Bei zweiwöchiger ununterbrochener, therapeutischer Lokalapplikation wurde nur eine unbedeutende systemische Resorption beobachtet. Auf Untersuchungen zu Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität wurde daher verzichtet. Als unerwünschte Wirkungen (UAW) sind Hautulzerationen, Hautaffektionen (Rötung und Schmerzhaftigkeit), Infektionen sowie Entwicklung von Bullae und Ödemen zu nennen. Kontraindiziert ist die Anwendung bei Überempfindlichkeit oder bekannter Neoplasie am Applikationsort.

Kosten

Bei sparsamer, vorschriftsmäßiger Anwendung der Gelzubereitung betragen die täglichen Therapiekosten ohne Verbandmaterial ca. 33 DM. Verglichen mit einer Alternativtherapie, beispielsweise mit Hydrokolloidverbänden, muss bei der Behandlung mit Becaplermin mit erheblich höheren Therapiekosten gerechnet werden.

Literatur

1. Wieman TJ: Clinical efficacy of becaplermin (rh-PDGF-BB) gel. Becaplermin Gel Studies Group. *Am J Surg* 1998; 176 (2A suppl): 74S–79S.
2. Knight EV, Oldham JW, Mohler MA et al.: A review of nonclinical toxicology studies of becaplermin (rh-PDGF-BB). *Am J Surg* 1998; 176 (2A suppl): 55S–60S.
3. Fruhstorfer B: Zulassung für rekombinanten Wachstumsfaktor. Patienten mit diabetischen Fußulzera können seit Januar 2000 mit dem gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktor Becaplermin (Regranex®) behandelt werden. *Internist* 2000; 41(1): A38.

*Dr. med. S. Hoffmann,
Prof. Dr. med. M. Rothmund
Klinik für Allgemein Chirurgie
Klinikum der Philipps-Universität
Baldingerstraße, 35043 Marburg*

Betarezeptorenblocker: Datenübersicht

| Wirkstoff | Handelsname | HWZ (h) | Aktiver Metabolit | Bioverfügbarkeit (%) | Beta ₁ -Selektivität | Elimination | Dosis (mg) | TTK (DM) | Markteinführung |
|-------------|---------------------------|---------|-------------------|----------------------|---------------------------------|-------------|----------------|-------------------------|-----------------|
| Acebutolol | Prent | 2-4 | Ja | 40 | Ja | Extrarenal | 1 x 200-400 | 0.47-0.94 | 12/77 |
| Alprenolol | Aptin-Duriles | 2-4 | Ja | 20 | Nein | Extrarenal | 1 x 200-400 | 1.44-2.88 | 10/67 |
| Atenolol | Tenormin, Generika | 6-8 | Nein | 50-80 | Ja | 50% Renal | 1 x 25-100 | 0.28-0.75 G0.12-0.50 | 1/77 |
| Betaxolol | Kerlone | 12-22 | Nein | 80-90 | Ja | 80% Renal | 1 x 10-20 | 0.62-0.95 | 10/84 |
| Bisoprolol | Concor, Generika | 10-12 | Nein | 90 | Ja | Renal | 1 x 5-10 | 0.62-0.95 G0.46-0.72 | 4/86 |
| Bopindolol | Wandonorm | 4/14 | Prodrug | 70 | Nein | 50% Renal | 1 x 1-2 | 1.33-2.66 | 7/89 |
| Bupranolol | Betadrenol | 2-3 | Ja | 10 | Nein | Extrarenal | 2 (3) x 50-100 | 1.40-3.12 | 2/77 |
| Carazolol | Conducton | <1 | Nein | 85 | Nein | Extrarenal | 1-3 x 5 | 1.04-3.12 | 4/80 |
| Carteolol | Endak | 5-7 | Ja | 85 | Nein | Vorw. Renal | 1 x 2,5-20 | 1.00-4.00 | 10/82 |
| Carvedilol | Dilatrend, Querto | 6-10 | Ja | 25-35 | Nein | Extrarenal | 1 x 12,5-25 | 1.52-1.71 | 4/97 |
| Celiprolol | Selectol, Generikum | 5 | Nein | 30-70 | Ja | 40% Renal | 1 x 200-400 | 0.80-1.60 G0.68-1.36 | 11/86 |
| Mepindolol | Corindolan | 4-8 | Nein | > 90 | Nein | Extrarenal | 1-2 x 2,5-5 | 0.88-2.64 | 9/83 |
| Metoprolol | Lopresor, Beloc, Generika | 3-4(-7) | Ja | 50 | Ja | Renal | 1-2 x 50-100 | 0.52-1.31 G0.13-0.44 | 9/83 |
| Nadolol | Solgol | 22-24 | Nein | 30 | Nein | 25% Renal | 1 x 60-120 | 1.33-2.00 | 5/78 |
| Nebivolol | Nebilet, Lobivon | 8 (-27) | | | ja | Extrarenal | 1 x 5 | 1,56 | 1/97 |
| Oxprenolol | Trasicor | 1-2 | Nein | 40 | Nein | Extrarenal | 2-3 x 40-80 | 1.17-2.64 | 7/75 |
| Penbutolol | Betapressin | 17-26 | Nein | 100 | Nein | 90% Renal | 1-2 x 40 | 1.33-2.66 | 1/81 |
| Pindolol | Visken, Generika | 3-4 | Nein | > 90 | Nein | 40% Renal | 3 x 5-10 | 1.86-3.72 G1.20-2.40 | 7/80 |
| Propranolol | Dociton, Generika | 6-11 | Ja | 30 | Nein | Extrarenal | 2-3 x 40-80 | 0.70-1.50 G0.52-1.17 | 11/65 |
| Sotalol | Sotalex, Generika | 7-18 | Nein | 100 | Nein | Renal | 2 x 40-160 | 0.84-1.89 | 4/76 |
| Talinolol | Cordanum | 9 | Ja | 55 | Ja | 60% Renal | 2 x 50-100 | 0.81-1.24 | 2/94 |

Bemerkung: Präparate, die nur zur parenteralen oder topischen Anwendung zur Verfügung stehen, sind nicht aufgenommen. Preisangaben ohne Gewähr.

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

Inhalatives Insulin – die Therapie der Zukunft?

Historische Entwicklung

Die Idee, Insulin durch Resorption über Schleimhäute dem Körper zuzuführen, ist nicht neu. Bereits 1924 erschien in der „Klinischen Wochenschrift“ eine Arbeit von Heubner et al. mit dem Titel „Über Inhalation von Insulin“. Andere Resorptionswege (Schleimhäute von Nase, Mund, Dünndarm, Rektum) wurden ebenfalls untersucht. Es zeigte sich jedoch, dass Insulin ohne weitere Zusätze über die Schleimhäute nur in geringen Mengen (um 1%) resorbiert wurde.

Da Insulin bis 1980 ein kostbares Gut war, das mühevoll aus tierischen Pankreata extrahiert wurde, schied dieser Resorptionsweg aus. Hinzu kam, dass die Resorption der verwendeten Insulinpräparate über die Schleimhäute starken Schwankungen unterworfen war. Diese Voraussetzungen haben sich in den letzten 2 Jahrzehnten grundlegend geändert. Insulin kann inzwischen gentechnologisch in großen Mengen hergestellt werden.

Die andere wichtige Neuerung kommt aus der Pharmazie: Es ist in den letzten Jahren gelungen, Insulin entweder aus Trockensubstanz oder aus Lösung in ein Aerosol zu überführen, das bei einer Inhalation relativ gut und auch reproduzierbar über die Alveolar-Epithelien aufgenommen wird. Nach derzeit vorliegenden Ergebnissen werden etwa 10% des inhalierten Insulins resorbiert (nach subkutaner Injektion über 80%). Das Wirkprofil nach Inhalation von nicht-modifiziertem Insulin ist vergleichbar mit dem Profil, das man nach subkuta-

ner Injektion von schnellwirkenden Insulinanaloga (z. B. Humalog®, NovoRapid®) erhält. Bisherige Untersuchungen, die noch kein abschließendes Urteil zulassen, zeigen, dass die Variabilität der Resorption bei Inhalation und bei subkutaner Injektion vergleichbar ist. Diese in den letzten Jahren an einigen Hundert Patienten und Probanden gewonnenen und bisher nur zum Teil in abschließender Form publizierten Ergebnisse sind für die Herstellerfirmen die Grundlage, nun mit größeren, für die Zulassung erforderlichen Studien zu beginnen.

Neueste Studie

Im Lancet ist eine randomisierte, kontrollierte Studie an einer kleinen Zahl von Typ 1-Diabetikern (n = 73) erschienen. Sie zeigt, dass bei unveränderten HbA_{1c}-Werten und ohne Zunahme von Hypoglykämien die subkutane Gabe von Altinsulin durch die Inhalation von Insulin ersetzt werden kann. Die Arbeit ordnet sich selbst als Pilotstudie (proof-of-concept study) ein.

Probleme

Neben der Wirksamkeit und Sicherheit gibt es einige Punkte, die noch zu klären sind:

1. Was geschieht mit den 10 mg Insulin, die täglich nicht resorbiert werden? Kann dadurch die Lunge geschädigt werden? In bisherigen Untersuchungen wurden Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt, die über einen Zeitraum von maximal 2 Jahren keine Veränderungen zeigten. Dieser Frage muss aber noch mit empfindlicheren Methoden nachgegangen werden.
2. Ist die Variabilität der Resorption des Insulins nach Inhalation tatsächlich nicht größer als nach subkutaner Injektion? Diese Frage muss an größeren Patientengruppen mit aufwendigeren Protokollen als bisher geklärt werden.
3. Was geschieht bei banalen bronchopulmonalen Infekten? Bekannt ist bisher, dass die durch Rauchen bewirkte Irritation der Schleimhaut zu einer verstärkten Resorption des inhalierten Insulins führt.

Wer braucht das?

Durch die technischen Entwicklungen der letzten 20 Jahre (handliche Pens mit

dünnen und scharfen Nadeln, die häufig gewechselt werden können) ist das Spritzen des Insulins heute für die überwiegende Mehrheit der Patienten nur ein Randproblem und nicht – wie häufig in der Laienpresse dargestellt – das zentrale Problem des Diabetes. Dennoch werden Patienten zum inhalierbaren Insulin überwechseln, wenn diese Applikationsform angeboten wird und wenn Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie nachgewiesen sind. Manche Patienten werden sich vielleicht von der Größe der derzeitigen Inhalationsgeräte abhalten lassen. Aber auch hier ist mit technischen Verbesserungen im Laufe der Zeit zu rechnen. Man muss keine prophetischen Gaben haben, um vorhersagen zu können, dass ein Patient, der neu auf Insulin eingestellt wird, die Inhalation wählen wird, wenn ihm dies freigestellt werden kann.

Indikation

Im Prinzip alle Patienten, die jetzt subkutan Altinsulin oder schnellwirkendes Analoginsulin im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie erhalten. Das Verzögerungsinsulin muss weiterhin subkutan gespritzt werden. Es werden aber zunehmend auch Typ 2-Diabetiker sein, die dann zu den Mahlzeiten Insulin (mit oder ohne abendlichem subkutanem Verzögerungsinsulin) erhalten werden. Dies ist eine Therapie, die momentan wegen der Notwendigkeit häufiger

Injektionen bei diesen, meist älteren Patienten vielerorts nicht durchgeführt wird.

Literatur

Skyler JD, Cefalu WT, Kourides IA et al.: Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 2001; 357: 331–335.

*Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
Klinik für Diabetes und Stoffwechsel-
krankheiten, Klinikum Karlsburg
Greifswalder Straße 11,
17495 Karlsburg*

FAZIT

Die Therapie mit inhalierbarem Insulin ist aus pharmazeutisch-technischer Sicht ein großer, aus medizinischer Sicht ein geringer Fortschritt. Aus Sicht der Patienten wird dieser Fortschritt unterschiedlich eingeschätzt werden – je nach Empfindlichkeit gegenüber der Injektion. Am höchsten werden die Marketingabteilungen der Herstellerfirmen den Fortschritt preisen. Auch wenn am Ende alle Sicherheitsbedenken ausgeräumt sind und die Gleichwertigkeit mit der Injektion bewiesen sein sollte, wird der Preis der Therapie mit inhalierbarem Insulin über ihre Verbreitung entscheiden.

Lomefloxacin-haltige Augentropfen

Seit Anfang letzten Jahres steht für die topische Behandlung bakterieller Infektionen der Konjunktiva mit Lomefloxacin-Augentropfen (Okacin®) ein weiteres Fluorochinolon-haltiges Präparat zur Verfügung. Es wird damit den bereits auf dem Markt befindlichen drei Gyrasehemmern Norfloxacin (Chibroxin®), Ofloxacin (Floxal®) und Ciprofloxacin (Ciloxan®) ein weiteres hinzugefügt.

Wie die anderen Fluorochinolone zeichnet sich Lomefloxacin durch ein breites Wirkspektrum gegen grampositive und besonders gramnegative Erreger aus. Die MHK liegen niedrig. Die Wirksam-

keit weist keine grundsätzlichen Abweichungen von den anderen Substanzen dieser Antibiotikaklasse auf.

Auch bei Lomefloxacin sind Anaerobier, Mykobakterien und verschiedene Clostridium spp. wenig empfindlich bzw. resistent. Eine Resistenzübertragung durch Plasmide wurde bisher nicht beobachtet.

Lomefloxacin-Augentropfen sind mit Ausnahme des Behandlungsbeginns nur 2- bis 3-mal täglich in den Bindehautsack zu tropfen. Dieser Vorteil gegenüber den anderen, häufiger zu applizie-

renden Gyrasehemmern beruht auf seiner Galenik. Die Augentropfen sind nämlich visköser, und so kommen länger ausreichende Spiegel im Kammerwasser zustande. Diese seltenere Applikation kann für den Patienten eine Erleichterung bedeuten und sich evtl. kostendämpfend auswirken. Bei der Therapie ist das phototoxische Potenzial zu beachten, sodass UV-Lichtexposition (Sonne, Solarien) zu vermeiden ist.

*Prof. Dr. med. H. G. Struck
Universitäts-Augenklinik der
Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg
Magdeburger Str. 8, 06097 Halle*

FAZIT

Die neuen Fluorochinolon-haltigen Augentropfen mit dem Wirkstoff Lomefloxacin (Okacin®) bringen keine grundsätzliche Neuerung gegenüber anderen, schon auf dem Markt befindlichen Augentropfen, die Norfloxacin, Ofloxacin oder Ciprofloxacin enthalten. Die lokale Verträglichkeit ist gut, eine generelle Ei-

genschaft dieser Antibiotikaklasse. Diese Augentropfen sind aufgrund des breiten Wirkspektrums, des schnellen Wirkungseintritts und der geringen Dosierungsfrequenz für den Einsatz bei äußeren bakteriellen Infektionen des Auges, insbesondere bei fehlendem Erregernachweis, geeignet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Orale Kontrazeptiva – 5 Fälle vermeidbarer letaler Thromboembolien

Todesfälle durch Thromboembolien unter oralen Kontrazeptiva (OCs) stellen ein seltenes, jedoch wohl bekanntes Risiko dar. Da es sich hier um junge, gesunde Frauen, nicht selten um Mütter von kleinen Kindern, handelt, ist die Dramatik dieser Ereignisse groß. Die Gewissheit, dass manche dieser Todesfälle mit treffender Diagnosestellung und adäquater Therapie zu vermeiden wären, erfordert eine erneute Thematisierung dieser Problematik.

Die folgenden Kasuistiken sollen darstellen, wie unspezifisch die Symptomatik der Thromboembolien sich gestalten kann, wie heimtückisch diese Krankheitsbilder verlaufen können, wie dicht in Einzelfällen das Wohlbefinden und die Bedrohung aneinander rücken und welche Bedeutung bei der Vermeidung dieser Risiken einer genauen Anamneseerhebung zukommt.

Fall 1*

Ein 16-jähriges Mädchen wendete ihr erstes orales Kontrazeptivum seit 4 Monaten an, als atemabhängige Thoraxschmerzen und lagebedingte Dyspnoe auftraten. Diese Symptome wurden als Grippe diagnostiziert und behandelt. Das OC wurde abgesetzt. Einige Tage

später erfolgte eine Notaufnahme mit Kreislaufchock und zerebralem Koma. Exitus letalis trat durch eine fulminante Lungenembolie mit Herzversagen ein.

Bei der Erstverordnung des OC wurde eine bekannte Thrombose bei der Mutter in der Anamnese nicht angegeben. Im Nachhinein wurde eine Heterozygotie für Faktor V-Mutation** nachgewiesen.

Fall 2*

Bei einer 24-jährigen Frau erfolgte seit 7 Wochen eine Schwangerschaftsverhütung mit einem OC. In der Notaufnahme wurden aufgrund von Dyspnoe, Synkope, Magenschmerzen und Parästhesien der Finger eine Gastroenteritis und Hyperventilation diagnostiziert. Einen Monat später trat wiederholt Dyspnoe auf. Beim Eintreffen des Arztes befand sich die Patientin im Schockzustand. In der Notaufnahme wurde eine Arrhythmie festgestellt. Die Patientin verstarb 30 Minuten nach der Aufnahme.

In der Anamnese fielen Übelkeit und Erbrechen unter Kontrazeptiva vor 6 Jahren auf.

Autopsie: Lungenembolie, Thrombose der Vena iliaca.

Fall 3*

Eine 21-jährige Frau verstarb akut aufgrund einer Lungenembolie, nachdem sie über ein Jahr ein Kontrazeptivum angewendet hatte. Anamnestisch waren seit ca. einem Jahr Abdomen- und Thoraxschmerzen bekannt; Verdachtsdiagnose: Appendizitis und Muskelspasmen.

Autopsie: Alte Thrombose der Vena cava inferior, Lungenembolie und Beinvenenthrombose.

Fall 4*

Eine 36-jährige Frau mit Übergewicht und mit in der Anamnese bekannten Koagulationsproblemen unter Kontrazeptiva wurde erneut von einem anderen Arzt mit einem Kontrazeptivum versorgt (Dauer der Einnahme unbekannt). Sie stellte sich wegen Atemnot und Unterschenkschmerzen in der Notaufnahme vor und wurde mit einem inhalativen Asthmatherapeutikum behandelt. Exitus letalis (zeitlicher Abstand zur Notversorgung nicht genau angegeben).

Autopsie: Lungenembolie

Fall 5*

Ein 16-jähriges Mädchen wurde wegen Dysmenorrhoe seit 8 Monaten mit einem OC behandelt. Aufgrund von Schmerzen im Kniebereich nach einem Trauma erhielt sie über 3 Tage ein Analgetikum aus der Gruppe der NSAR. Das Analgetikum wurde abgesetzt, nachdem eine Tachykardie, die als allergische Reaktion gedeutet wurde, aufgetreten war. Einen Tag später verschlechterte sich der Zustand der Patientin akut. Es erfolgten eine Einweisung und intensivmedizinische Versorgung. Die Patientin verstarb nach 3 Stunden aufgrund einer Asystolie.

Autopsie: Lungenembolie

Dr. med. Cecylia Giersig
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)
Friedrich-Ebert-Allee 38, 53113 Bonn

*Diese Fälle wurden im Rahmen des Spontanmeldesystems dem BfArM mitgeteilt.

** Faktor V-Leiden-Mutation ist eine angeborene, durch Punktmutation des Gens für den Faktor V bedingte Thrombophilie. Diese bei ca. 5% der Bevölkerung auftretende Mutation führt zu einer Resistenz des Faktors V gegenüber aktiviertem Protein C mit nachfolgender Störung der Inhibition der intravasalen Koagulation.

FAZIT

Die Diagnose der Thromboembolie kann unter Umständen sehr schwierig sein. Es ist deshalb bei Frauen im fertilen Alter von besonderer Bedeutung, eine mögliche hormonelle Kontrazeption aktiv zu erfragen und bei Anwenderinnen von OCs auch bei unspezifischen Beschwerden eine Thromboembolie sicher auszuschließen. Sehr wichtig ist darüber hinaus, bei der Verschreibung von OCs auf die Thromboemboliegefahr gezielt hinzuweisen und für das Lesen der Gebrauchsinformation zu werben, damit die Betroffenen ggf. die Symptome selbst frühzeitig erkennen, die Gefahren richtig einschätzen und professionelle Hilfe suchen.

Bei Vorhandensein einer positiven Familien- oder Eigenanamnese in Bezug auf Thromboembolien ist auch dann, wenn die üblichen Gerinnungstests keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko geben, Zurückhaltung bei der Verordnung oraler Kontrazeptiva geboten. Fälle schwerer Thromboembolien wurden bei Risikopatientinnen mit einer positiven Familienanamnese trotz Unauffälligkeit der Gerinnungsparameter berichtet.

wand metabolisiert wird. Im Grapefruitsaft sind mehrere Inhaltsstoffe aus der Gruppe der Flavonoide und Furanocoumarine identifiziert worden (Naringenin, 6,7-Dihydrobergamottin, Bergamottin), die zu einer deutlichen Abnahme des Cytochrom 3A4-Enzymgehaltes in den Enterozyten führen. Andere Cytochrom P450-Enzyme wie Cytochrom 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6, die ebenfalls im Arzneimittelstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen, werden durch die Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde sind klinisch relevante Interaktionen bisher nur für Arzneimittel beschrieben worden, die vornehmlich durch das Cytochrom P450 3A4/5 abgebaut werden. Relevante Interaktionen sind für die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneistoffe beobachtet worden. In Tabelle 2 sind jene Arzneistoffe aufgeführt, für die keine Interaktionen mit Grapefruitsaft nachgewiesen werden konnten. Der Effekt dieser Interaktion ist am ausgeprägtesten, wenn Grapefruitsaft (200–400 ml) unmittelbar vor der Medikamenteneinnahme oder bis zu 4 Stunden nach Einnahme des Medikaments getrunken wurde. Wird Grapefruitsaft regelmäßig morgens und abends getrunken, kann es zu einer Zunahme der Bioverfügbarkeit um das 3- bis 6fache kommen.

Literatur

Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence DJ: Inhibitors in the Diet: Grapefruit Juice-Drug Interactions. In: Levy RH, Tummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M (eds) *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins Verlag, Philadelphia, 2000: 661–669.

Prof. Dr. med. Michel F. Eichelbaum
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut
für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112, 70376 Stuttgart

FAZIT

Grapefruitsaft kann die orale Bioverfügbarkeit und damit die Wirkung einer Reihe von Arzneistoffen zum Teil dramatisch erhöhen. Auf diesen Aspekt sollten Patienten hingewiesen werden.

Grapefruitsaft-induzierte Arzneimittelinteraktionen

Klinisch relevante Interaktionen durch Grapefruitsaft wurden erstmals 1991 im Rahmen einer Bioverfügbarkeitsstudie der Calciumantagonisten Felodipin und Nifedipin beobachtet. Ursprünglich war diese Studie als Ethanol-Felodipin-Interaktionsstudie geplant. Grapefruitsaft wurde eingesetzt, um den Geschmack von Ethanol zu maskieren. Im Vergleich zur Gruppe, die Felodipin mit Wasser eingenommen hatte, kam es unter der Einnahme von Felodipin mit Grapefruitsaft/Ethanol zu einer bis zu 5fachen Zunahme der Felodipin-Plasmakonzentrationen. Analoge Beobachtungen wurden mit Nifedipin gemacht. In der Folge konnte für eine Vielzahl von Arzneimitteln (siehe Tabelle 1) gezeigt werden, dass es bei Einnahme dieser Arzneistoffe zusammen mit Grapefruitsaft teilweise

zu einer dramatischen Zunahme der Bioverfügbarkeit und Wirkung kommt.

Orangensaft führt zu keinen Interaktionen. Allen Arzneimitteln, für die Interaktionen mit Grapefruitsaft beschrieben worden sind, ist gemeinsam, dass sie trotz vollständiger Resorption eine niedrige Bioverfügbarkeit aufweisen und durch Cytochrom P450 3A4/3A5 abgebaut werden. Die niedrige Bioverfügbarkeit dieser Arzneistoffe ist darauf zurückzuführen, dass sie einem ausgedehnten First-pass-Metabolismus sowohl in der Darmwand als auch in der Leber unterliegen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Hemmung des Arzneimittelmetabolismus durch Grapefruitsaft vornehmlich den Anteil der Dosis betrifft, der in der Darm-

Tabelle 1:
Arzneistoffe, bei denen Interaktionen mit Grapefruitsaft auftreten*

| | | |
|------------------|------------------------------|-------------|
| Astemizol | H ₁ -Antagonisten | Nitrendipin |
| Atorvastatin | HIV-Proteasehemmer | Saquinavir |
| Buspiron | Immunsuppressiva | Simvastatin |
| Carbamazepin | Lovastatin | Tacrolimus |
| Cisaprid | Midazolam | Terfenadin |
| Ciclosporin | Nicardipin | Triazolam |
| Diazepam | Nifedipin | Verapamil |
| Ethinylestradiol | Nimodipin | |
| Felodipin | Nisoldipin | |

Tabelle 2:
Arzneistoffe, bei denen keine Interaktionen mit Grapefruitsaft auftreten*

| | | |
|----------------|-----------------------|-------------|
| 17β-Estradiol | Clomipramin | Pravastatin |
| Acenocoumarol | Diltiazem | Propafenon |
| Amlodipin | Estrogene | Steroide |
| Antiasthmatica | Haloperidol | Theophyllin |
| Antibiotika | Itraconazol | Warfarin |
| Chinidin | Orale Antikoagulanzen | |

*Über Arzneimittel, die in den Tabellen nicht erwähnt sind, liegen keine näheren Informationen vor.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis nach parenteraler Behandlung mit Pflanzenextrakten

Pflanzliche Produkte werden in Deutschland häufig eingesetzt. Für die meisten Substanzen gibt es weder Wirkstudien noch ausreichende Beobachtungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Es wird nun über zwei Fälle berichtet, bei denen wiederholte Injektionen von Pflanzenextrakten (eine nähere Inhaltsangabe wird in der Publikation nicht gemacht) eine akute disseminierte Enzephalomyelitis auslösten.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 49-jährige bisher gesunde Frau, die über einen Zeitraum von sieben Wochen siebenmal einen „Pflanzenextrakt“ von ihrem Hausarzt gespritzt bekam. 14 Tage nach der letzten Injektion entwickelte sich eine Halbseitensymptomatik. Es fand sich ein typisch entzündlich veränderter Liquor, und in der Kernspintomographie zeigten sich zwei große Entmarkungsherde.

Im zweiten Fall handelt es sich um eine 23-jährige Patientin, die wegen Überge-

wicht mit Pflanzenextrakten parenteral behandelt wurde. Zur Aufnahme führten progressive Gedächtnisstörungen und psychomotorische Defizite. Bei der Aufnahme war die Patientin somnolent und zeigte ausgeprägte neuropsychologische Ausfälle. Der Liquor war entzündlich verändert. In der Kernspintomographie zeigten sich multiple subkortikale und periventriculäre Entmarkungsherde.

Beide Patientinnen erholten sich nach einer hochdosierten Cortisongabe. In beiden Fällen gab es einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen den Injektionen der Pflanzenextrakte und dem Beginn der neurologischen Ausfälle. Dies und die Erholung nach dem Ende der „Therapie“ legen nahe, dass tatsächlich ein kausaler Zusammenhang bestanden hat.

Sehr erstaunlich bei dem Bericht ist, dass die immerhin nicht unrenommierte Zeitschrift von den Autoren keine näheren Angaben zur Art der Pflanzen-

extrakte verlangte. Wollte man dadurch juristischen Komplikationen aus dem Wege gehen?

Literatur

Schwarz S et al.: Acute disseminated encephalomyelitis after parenteral therapy with herbal extracts: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 516–518.

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

FAZIT

Es kann nicht eindrücklich genug vor der Vorstellung gewarnt werden, dass pflanzliche Stoffe stets eine „sanftere“ Medizin ausmachen.

Pemphigus durch ACE-Hemmer?

Australische Autoren berichten über 2 Fälle von Pemphigus, die sich unter einer Behandlung mit Fosinopril (Dynacil®, Fosinorm®) bzw. Quinapril (Accupro®, Accuzide®) entwickelten. In der PHOENIX-Datenbank (Datenbasis: gemeinsames UAW-Spontanerfassungssystem des BfArM und der AkdÄ; Datenstand: 07.08.2001) sind solche Fälle unter den genannten ACE-Hemmern

bisher nicht erfasst. Allerdings wurden pemphigoide Reaktionen in Einzelfällen unter Captopril berichtet.

Literatur

Ong CS, Cook N, Lee S: Drug related pemphigus and angiotensin converting enzyme inhibitors Austral J Dermat 2000; 41: 242-246. Hö

tipler Sklerose informiert, der nach 400 mg Moxifloxacin eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie entwickelte (AkdÄ-Nr. 130.791).

In der PHOENIX-Datenbank (Datenstand: 07.08.2001) befinden sich 27 Meldungen über Tachykardie bei insgesamt 398 Meldungen zu Moxifloxacin. Die Masse der in der Datenbank enthaltenen UAW-Meldungen betreffen gastrointestinale Störungen (35,7%) und psychiatrische Störungen (32,9%) sowie Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems (34,2%).

Literatur

Siepmann M, Kirch W: Tachycardia associated with moxifloxacin. Brit Med J 2001; 322: 23. Hö

Tachykardie unter Moxifloxacin

Bei einem 49-jährigen Patienten, der 400 mg Moxifloxacin wegen einer Sinusitis und Bronchitis erhielt, kam es 45 min nach der Einnahme zu einer Tachykardie von 120 Schlägen/min, die er als „pochend“ beschrieb. Bei weiteren Moxifloxacin-Gaben wiederholte sich das Ereignis nicht. Als Erklärung bieten die

Autoren eine Histaminfreisetzung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie sie bei Moxifloxacin (und anderen Fluorchinolonen) dokumentiert ist, an.

Während der Vorbereitung dieser Meldung wurde die AkdÄ über den Fall eines 51-jährigen adipösen Patienten mit mul-

Die preisgünstige Verordnung

Bisoprolol

Betarezeptorenblocker spielen eine wichtige Rolle bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie werden eingesetzt zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, koronaren Herzkrankheit und tachykarden Herzrhythmusstörungen. Neben Metoprolol (siehe AVP 3/1999) steht Bisoprolol mit 109,1 Mio. DDD und einem Plus von 22,1% gegenüber dem Vorjahr an zweiter Stelle der verordnungshäufigsten beta₁-selektiven Rezeptorenblocker (Arzneiverordnungs-Report 2000. Berlin: Springer, 2001).

Quelle:
ABDA-Datenbank
(Stand 15.09.2001);
alle Preisangaben in DM

| Festbetrag | Präparat | Packungspreis |
|--|---------------------------------------|---------------|
| Bisoprolol Tabletten, 5 mg, 100 Stück, FB: 62,04 DM | | |
| | Biso 5-1A Pharma Filmtabletten | 45,68 |
| | Biso AbZ 5 mg Tabletten | 45,68 |
| | Jutabis 5 mg Tabletten | 45,68 |
| | Biso Lich 5 mg Filmtabletten | 45,70 |
| | Biso-Hexal 5 mg Filmtabletten | 45,70 |
| | Bisobeta 5 Filmtabletten | 45,70 |
| | Bisogamma 5 Filmtabletten | 45,70 |
| | Bisoprolol 5 v.ct Filmtabletten | 45,70 |
| | Bisoprolol TAD 5 mg Filmtabletten | 45,70 |
| | Biso-puren 5 Filmtabletten | 45,75 |
| | Bisobloc 5 Filmtabletten | 45,90 |
| | Bisomerck 5 mg Filmtabletten | 45,90 |
| | Bisoprolol 5 Heumann Filmtabletten | 45,90 |
| | Bisoprolol Stada 5 Filmtabletten | 45,90 |
| | Bisoprolol-ratiopharm 5 Filmtabletten | 45,90 |
| | Concor 5 mg Filmtabletten Eurim Pharm | 55,83 |
| | Concor 5 mg Filmtabletten Westen | 55,83 |
| | Concor 5 mg Filmtabletten Kohl Pharma | 59,55 |
| | Concor 5 mg Filmtabletten MTK Pharma | 59,55 |
| | Concor 5 Lacktabletten Emra-Med | 60,17 |
| FB | Concor 5 Filmtabletten Merck | 62,04 |
| FB | ConcorCor 5 mg Filmtabletten | 62,04 |
| FB | Cordalin 5 Filmtabletten | 62,04 |
| FB | Fondril-5 Filmtabletten | 62,04 |

Statine vermindern Knochenfrakturen bei älteren Patienten oder: Nebenwirkungen können auch erwünscht sein

Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) können die Knochenbildung durch Osteoblasten stimulieren, wie neuere tierexperimentelle Befunde zeigen. Bei postmenopausalen Frauen steigern Statine signifikant die Knochendichte (1). Senken sie auch das Frakturrisiko?

In einer amerikanischen Fallkontrollstudie an 1.222 Patienten (65 Jahre und älter) mit operativer Behandlung hüftgelenksnaher Frakturen und 4.888 in Alter und Geschlecht gematchten Kontroll-Patienten wurde festgestellt, dass der Gebrauch von Statinen zu einer signifikanten Reduktion des Risikos dieser Verletzung führte (2). Bei lipidsenkenden Arzneimitteln, die nicht zu den Statinen gehören, war dieser Effekt nicht zu erkennen. Die Daten lassen vermuten, dass die Schutzwirkung der Statine schon nach relativ kurzer Anwendungsdauer einsetzt. Gleichzeitig erschien eine zweite Studie mit der gleichen Schlussfolgerung (3). Aus einer britischen Datenbank (General Practice Research Database) von 91.611 Patienten (50 Jahre und älter) stammten 28.340 Personen mit einer lipidsenkenden Medikation, 13.271 Personen mit unbehandelter Hyperlipidämie und 50.000 zufällig ausgewählte Personen ohne Hyperlipidämie. Daraus wurden 3.940 Fall-Patienten mit einer Knochenfraktur identifiziert und mit 23.379 Kontroll-Patienten nach Alter, Geschlecht, besuchter Praxis, Kalenderjahr und Dauer des Einschlusses in die Datenbank gematcht. Gegenwärtiger Statin-Gebrauch war im Vergleich mit Nichtgebrauch mit signifikant reduziertem Frakturrisiko assoziiert, nicht jedoch der Gebrauch anderer Lipidsenker (3).

Bei amerikanischen Frauen (60 Jahre und älter) wurde ein Vergleich zwischen 928 Patientinnen mit nicht-pathologischen Frakturen und 2.747 Kontroll-Patientinnen durchgeführt. Wenn im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren 13

oder mehr Verordnungen von Statinen erfolgten, zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für nicht-pathologische Frakturen (4). Dabei wurden alle in den USA zugelassenen Statine (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin) als eine Gruppe von Arzneimitteln gewertet und mit lipidsenkenden Nicht-Statinen (Colestyramin, Clofibrat, Colestipol, Gemfibrozil und Probucol) verglichen.

Literatur

1. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD: Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218–2219.
2. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211–3216.
3. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME et al.: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205–3210.
4. Chan KA, Andrade SE, Boles M et al.: Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185–2188.

5. Cummings SR, Bauer DC: Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000; 283, 3255–3257.

*Priv. Doz. Dr. med. Klaus Mörike
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Universitätsklinikum Tübingen
Abt. Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Straße 10,
72076 Tübingen*

FAZIT

Die hier beschriebenen Daten stammen aus Beobachtungsuntersuchungen und nicht aus randomisierten Studien; daher reichen sie nicht aus, um etwa die Verordnung von Statinen zur Senkung des Frakturrisikos zu begründen (5). Immerhin scheint der knochenstabilisierende Effekt der Statine sehr wahrscheinlich. Prospektive Studien sind nun erforderlich, um den eventuellen Einfluss bislang unberücksichtigter Faktoren auszuschließen. Viele Fragen, wie z.B. die optimale Dosis oder ob zwischen den Statinen Unterschiede bestehen, bleiben offen.

Estrogen und Morbus Alzheimer

Zahlreiche Theorien und auch Tierversuche lassen es als möglich erscheinen, dass eine Estrogensubstitutionstherapie nicht nur die bekannten psychischen und somatischen Beschwerden bzw. Symptome günstig beeinflusst, sondern ebenfalls den Morbus Alzheimer.

Amerikanische Autoren (1) stellen eine placebokontrollierte doppelblinde Studie an 120 hysterektomierten Frauen mit M. Alzheimer vor. 42 der Teilnehmerinnen erhielten 0,625 mg/die Estrogen, 39 1,25 mg/die und 39 Placebo. Erfolgsparameter waren verschiedene, in der Beurteilung des M. Alzheimer übliche

Beurteilungsbögen (score). Ein positiver Effekt konnte nicht gezeigt werden.

In einem ausführlichen und kritischen Editorial (2) wird das Problem zusammengefasst. Sowohl das Editorial wie die Studie stellen die kognitiven Leistungen des Gehirns in den Vordergrund der Parameter. Es wird jedoch gleichzeitig darauf hingewiesen, dass die „Wahrnehmungsstörung“, wie man sie sowohl postmenopausal als auch als Hauptsymptom beim M. Alzheimer sieht, schwer zu definieren ist. Es wird wiederholt festgestellt, dass methodologische Probleme alle Studien, so auch diese,

nicht leicht verbindlich interpretierbar machen.

Die Frage, ob eine Estrogensubstitution in der frühen Postmenopause den M. Alzheimer verhindern oder den Ausbruch der Erkrankung verzögern bzw. die Schwere beeinflussen kann, konnte von den Autoren nicht beantwortet werden.

Weitere Studien u. a. unter Anwendung auch der bildgebenden Verfahren (Kernspintomographie) werden verlangt, um eine generelle Estrogentherapie zur Verhinderung oder zur Behandlung der Alz-

heimer-Demenz gerechtfertigt erscheinen zu lassen.

Literatur

1. Mulnard RA et al.: Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 1007–1015.
2. Shaywitz BA, Shaywitz SA: Estrogen and Alzheimer disease plausible theory, Negative Clinical Trial. JAMA 2000; 283: 1055–1056.

Prof. Dr. med. W. Kuhn, Göttingen

FAZIT

Der Effekt des Estrogens auf die Alzheimer-Erkrankung scheint in keiner Weise bewiesen. Aus der individuellen Situation der Patientin heraus ist der behandelnde Arzt zwar im Einzelfall berechtigt, Estrogene zu geben, eine eindeutige Beeinflussung des M. Alzheimer darf er sich jedoch nicht versprechen.

Aggressive versus konventionelle lipidsenkende Therapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und progredienter Atherosklerose

Niederländische Autoren untersuchten 325 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Randomisiert doppelblind erhielten diese 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Simvastatin. (Laut Roter Liste 2001 liegt die tägliche Höchstdosis für beide Substanzen bei 80 mg). Als primärer Endpunkt der Therapie wurde eine sonografisch bestimmte Änderung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis herangezogen. Die Ausgangswerte waren in beiden Behandlungsgruppen gleich. Nach der Therapie über 2 Jahre nahm die Intima-Media-Dicke unter Atorvastatin um 0,031 mm im Mittel ab, während sie in der Simvastatingruppe um 0,036 mm zunahm (Unterschied statistisch hoch signifikant). Das Gesamtcholesterin nahm unter Atorvastatin von ausgangs 384 mg/dl auf im Mittel 220 mg/dl, unter Simvastatin von 395 mg/dl auf 258 mg/dl ab (Unterschied wiederum statistisch hoch signifikant). Die Autoren schließen daraus, dass eine – wie sie es nennen – aggressive, das LDL-Cholesterin reduzierende Therapie mit Atorvastatin zu einer deutlichen Abnahme der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis führt. Diese aggressive lipidsenkende Therapie war einer Behandlung mit 40 mg Simvastatin deutlich überlegen. Freilich ist die Studie methodisch angreifbar, da sie verschiedene Dosen *und* verschiedene Wirkstoffe vergleicht.

Die vorliegende Studie reiht sich ein in verschiedene andere, bei denen eine hoch dosierte Behandlung mit Statinen nicht nur zu einer Senkung der Cholesterinwerte führt, sondern auch zu einer Abnahme kardialer und zerebraler Ereignisse. Dabei spielt in der Therapie der koronaren Herzerkrankung der sog. vulnerable Plaque eine große Rolle, der durch eine solche Statin-Therapie günstig beeinflusst wird. Zurzeit laufen weitere Studien, die die Wirksamkeit einer solchen aggressiven Statin-Therapie auch bei der koronaren Herzerkrankung belegen sollen; die Ergebnisse stehen noch aus. Die vorliegende Studie ist ein weiterer Hinweis in die Richtung, dass Statine eine besondere Rolle in der lipidsenkenden Therapie spielen.

Bis zu einer allgemeinen Empfehlung, Statine so hoch dosiert auch bei der Prävention zerebraler Durchblutungsstörungen einzusetzen, sollten die Ergebnisse größerer Studien abgewartet werden, wobei dann auch die klassischen Kriterien zu analysieren wären, wie Kosten-Nutzen-Analyse sowie Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um Ereignisse zu reduzieren.

Solche weitergehenden Studien müssen in jedem Fall abgewartet werden, da eine solche Hochdosisbehandlung auch eine

erhebliche Kostensteigerung bei der Behandlung bedeuten würde.

Literatur

Smilde TJ, vanWissen S, Wollersheim H et al.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterinämia (ASAP): a prospective, randomized, double blind trial. Lancet 2001; 357: 577–581.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Abt. Kardiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Eine hoch dosierte, aggressive Behandlung mit Statinen kann zu anatomisch fassbaren „Verbesserungen“ („Strukturveränderungen“ der Gefäßwand) führen. Die vorliegende Studie kann allerdings noch nicht als eine Empfehlung für eine generelle Therapieänderung angesehen werden.

Amphotericin B – kontinuierlich verabreicht besser verträglich

Amphotericin B ist immer noch der Goldstandard zur Behandlung lebensbedrohlicher Pilzinfektionen bei immun-kompromittierten Patienten. Die Therapie ist jedoch mit erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen belastet, z. B. Fieber und Schüttelfrost in > 50%, Erbrechen 35%.

80 Patienten erhielten daher Amphotericin B randomisiert über 4 Stunden als Kurzinfusion oder kontinuierlich über 24 Stunden. Die Verabreichung über 24 Stunden wurde deutlich besser vertragen. Fieber (25%), Schüttelfrost (13%)

und Erbrechen (10%) traten seltener auf. Die Nephrotoxizität war deutlich geringer. Die Gesamtmortalität lag bei 12 von 40 Patienten in der Kurzinfusionsgruppe gegenüber 4 von 40 bei mit kontinuierlicher Infusion Behandelten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Monaten.

Literatur

Eriksson U, Seifert B, Schaffner A: Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2001; 322: 579–582.

*Dr. med. M. Zieschang
Alicepark
Stiftstraße 4, 64287 Darmstadt*

FAZIT

Die kontinuierliche Gabe von Amphotericin B scheint der „Kurzinfusion“ deutlich überlegen zu sein, selbst wenn die geringe Fallzahl der hier vorliegenden Publikation in Rechnung gestellt wird.

Selektive Cox-2-Hemmer – Nichtsteroidale Antirheumatika ohne Nebenwirkungen?

Nichtsteroidale Antirheumatika gehören zu den weltweit meistverordneten Präparaten. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase-2, kurz Cox-2. Leider hemmen sie auch das Isoenzym Cox-1 der Magenschleimhaut und der Thrombozyten und verursachen so bei ca. 4% der Patienten schwere, mitunter tödliche Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt, wie Blutungen oder z. T. perforierende oder stenosierende Magen- und Duodenalulzera (im Weiteren als gastrointestinale Ereignisse [gastrointestinal events] bezeichnet).

Große Hoffnungen setzt man daher auf die *selektiven* Cox-2-Hemmer, zurzeit Rofecoxib (Vioxx®) oder Celecoxib (Celebrex®).

Nun liegen die Ergebnisse einer ersten groß angelegten internationalen Studie vor (1), in der bei mehr als 8.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) der Einfluss von entweder 1 x 50 mg Rofecoxib oder 2 x 500 mg Naproxen auf ihre Wirksamkeit und das Eintreten klinisch relevanter Ereignisse im oberen GI-Trakt untersucht wurde. Beide in dieser Studie gegebenen Dosen liegen sehr hoch.

Ergebnisse

1. Rofecoxib und Naproxen sind in diesen (hohen) Dosen gleich wirksam.

2. Die Zahl gastrointestinaler Ereignisse sank von 121 Fällen in der Naproxen-Gruppe (4,5%) auf 56 Fälle (2,1%) in der Rofecoxib-Gruppe. Das entspricht einer auch unter Placebothherapie zu erwartenden Rate (2, 3). Blutungen gingen sogar von 82 auf 31 Fälle (von 3% auf 1%) zurück.

3. Während die Gesamtmortalität in beiden Gruppen gleich blieb, kam es in der Rofecoxib-Gruppe häufiger (0,4% statt 0,1%) zu einem Herzinfarkt.

Ähnliche Ergebnisse zeichnen sich in einer noch laufenden Studie ab, in der ca. 8.000 Patienten, hier hauptsächlich mit einer Osteoarthritis, entweder den selektiven Cox-2-Hemmer Celecoxib oder Ibuprofen bzw. Diclofenac erhalten.

Literatur

1. Bombardier C et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.

2. Laine L et al.: A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776–783.

3. Hawkey C et al.: Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 2106–2111.

*Prof. Dr. med. R. Reppes
Klinikum der RWTH Aachen
Institut für Medizinische Informatik
und Biometrie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

FAZIT

Nach dieser Studie scheinen also die neuen COX-2-Hemmer tatsächlich weniger Ulzera, Perforationen und Blutungen zu verursachen. Zu einer generellen Empfehlung, von den nichtselektiven auf die selektiven COX-2-Hemmer umzusteigen, ist es dennoch zu früh: es gibt noch keine optimale Dosierung – die in der Studie gewählte Dosierung von 50 mg Rofecoxib/Tag ist das Doppelte der bei uns zugelassenen Höchstdosis –, und die Kosten betragen mit DM 13,60/Tag fast das Siebenfache der NSAR-Therapie. Auch laufen andere Vergleichsstudien bezüglich anderer COX-2-Hemmer. Die erhöhte Infarktinzidenz unter Rofecoxib erfordert weitere Untersuchungen.

Pravastatin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris: Ergebnisse der LIPID-Substudie

Der Nutzen der Hemmstoffe der Cholesterinsynthese (sog. CSE-Inhibitoren/HMG-CoA-Reduktasehemmer) in der Prävention der koronaren Herzkrankheit ist unbestritten. Dies gilt für Patienten nach akutem Myokardinfarkt genauso wie für solche mit stabiler Angina pectoris oder ausgeprägtem koronarem Risikoprofil. Wenig bekannt ist dagegen über den möglichen Nutzen einer solchen Therapie bei bzw. nach instabiler Angina pectoris.

In einem Arm der LIPID-Studie (long term intervention with pravastatin in ischaemic disease) wurde geprüft, ob Pravastatin das kardiovaskuläre Risiko von Patienten nach instabiler Angina pectoris und nach durchgemachtem Myokardinfarkt im Vergleich zu Placebo erniedrigt. In die Studie wurden 3.260 Patienten mit instabiler Angina pectoris und 5.754 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen. Diese wurden im Mittel über 6 Jahre nachverfolgt. Der Einschluss der Patienten erfolgte 3 bis 36 Monate nach Diagnosestellung; zu diesem Zeitpunkt erhielten die Patienten entweder 40 mg Pravastatin oder Placebo.

Ein wichtiges Ergebnis der Studie: Die Langzeitprognose nach durchgemachtem akutem Myokardinfarkt und nach überstandener instabiler Angina pectoris ist ähnlich. Pravastatin reduziert das relative Sterblichkeitsrisiko in beiden Patientengruppen in gleichem Ausmaß,

um 21% in der Patientengruppe mit akutem Myokardinfarkt und um 26% in der Gruppe mit instabiler Angina. Außerdem reduziert Pravastatin bei instabiler Angina die Häufigkeit präspezifizierter koronarer Endpunkte, wie z. B. Gesamtsterblichkeit, kardiale Sterblichkeit, Notwendigkeit koronarer Revaskularisationen und die Häufigkeit und Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte.

Welche praktischen Konsequenzen können aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden?

- Die Langzeitprognose nach akutem Myokardinfarkt und nach durchgemachter instabiler Angina pectoris ist ähnlich.
- 40 mg Pravastatin täglich verbessern die Langzeitprognose und reduzieren die Sterblichkeit in beiden Patientengruppen in ähnlichem Ausmaß.
- 40 mg Pravastatin reduzieren die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach instabiler Angina pectoris im Langzeitverlauf.

Was schränkt die Aussagefähigkeit dieser Studie ein?

- Keine einheitlichen und modernen Definitionskriterien für instabile Angina pectoris (z. B. Troponine, EKG-Kriterien).

• Variables und zum Teil mehrmonatiges Zeitintervall zwischen instabiler Angina pectoris und Beginn der Pravastatin-Therapie und somit keine Information über mögliche Akuteffekte während und unmittelbar nach instabiler Angina pectoris.

• Es bleibt offen, ob sich diese Ergebnisse auch auf andere CSE-Inhibitoren übertragen lassen.

• Die Dosis von 40 mg Pravastatin ist die Höchstdosis, was bezüglich der Kosten und der Verträglichkeit berücksichtigt werden muss.

Literatur

Tonkin A et al.: Effects of pravastatin in 3.260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. Lancet 2000; 356: 1871–1875.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Abt. Kardiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg*

FAZIT

Patienten mit oder nach instabiler Angina pectoris mit ungünstiger Lipidkonstellation sollten frühzeitig mit Pravastatin oder evtl. einem anderen CSE-Inhibitor behandelt werden.

...was uns sonst noch auffiel

Standarddosis von Pamidronsäure

Leseranfrage

Herr Dr. H. Sch. aus Bad S. fragte:

Welches ist die Standarddosis des Bisphosphonates Aredia®? Ich gebe monatlich 90 mg bei handfesten und komplizierten Osteoporosen. Von manchen Kliniken werden nur 20 mg pro Monat parenteral gegeben oder verordnet.

Antwort

Aredia® (Pamidronsäure) ist in Deutschland zur tumorinduzierten Hyperkalzämie und zur Behandlung der tumorinduzierten Osteolysen zugelassen. Nach wie vor liegt keine Zulassung zur Behandlung der Osteoporose vor. Allerdings gibt es umfangreiche klinische Prüfungen, die die Wirksamkeit sowohl

bei primärer als auch sekundärer Osteoporose beinhalten. Bei normaler altersbedingter Osteoporose genügt eine intravenöse Therapie mit 30 mg alle 3 Monate (Infusionsgeschwindigkeit 1 mg/min). Hierunter zeigte sich eine Zunahme der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule von 6,1 und im Schenkelhalsbereich von 4,7% (1). Vergleichbar

gute Resultate im offenen Vergleich mit Fluorid erzielten Thiebaud et al. (2) für die postmenopausale Osteoporose unter dem eben angegebenen i.v.-Dosierungsregime an der lumbalen Wirbelsäule um 10% (Fluorid: 12%) und am Schenkelhals um 5%, wobei hier bei diesem Patientenkollektiv unter Fluorid keine Verbesserung nachweisbar war. Bei der kortikosteroidinduzierten Osteoporose wurde trotz Weiterbehandlung mit Steroiden eine positive Knochenbilanz unter Pamidronsäure-Therapie erzielt (3), eine Einschätzung, die auch von Reid et al. (4) geteilt wird, der ausdrücklich die Gleichwertigkeit von Pamidronsäure 30 mg i.v. alle 3 Monate mit der kontinuierlichen oralen Therapie betont. Im Vergleich zu den für die Osteoporose-Therapie zugelassenen oralen Bisphosphonaten zeigt sich häufig bei der klinischen Anwendung (bei Vorliegen insbesondere von „frischen“ Wirbel-

körperkompressionen im Rahmen der Osteoporose) nach einmaliger parenteraler Applikation von Pamidronsäure subjektiv eine Abnahme der Schmerzintensität.

Literatur

1. Burckhardt P: Einsatz von Pamidronat außerhalb der Onkologie. In: Thiebaud D, Possinger K (Hrsg.) Aktuelle Onkologie 67, Bisphosphonate: Zukunft der Therapie und Prävention Maligner Osteolysen (Symposium in Berlin). Zuckschwerdt München/Bern/Wien/New York 1992: 49–58.
2. Thiebaud D: Two years effectiveness of intravenous pamidronate (APD) Versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. Osteoporosis Int 1994; 4: 76–83.

3. Gallacher SJ et al.: Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. Thorax 1992; 47: 832–936.

4. Reid IR. et al.: Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1, 1-Bisphosphonate (APD). Lancet 1998; 23: 143–146.
5. Reid IR: Glucocorticoid osteoporosis – mechanism and management. Soc Euro J Endocrinology 1997; 137: 209–217.

*Dr. med. U. Lange
Stiftung W. G. Kerckhoff
Abteilung Rheumatologie
der Kerckhoff-Klinik
Ludwigstraße 37–39,
61231 Bad Nauheim*

Leitlinien zur Demenzbehandlung

Im Sonderheft 1/2001 der Zeitschrift *NeuroTransmitter* vom April d. J. finden wir auf Seite 32 einen Artikel mit dem Titel „Demenz: (für das Jahr) 2010 1,5 Mio. Patienten erwartet“. Auf der Seite 34 finden wir dann die Mitteilung, dass in Deutschland drei Leitlinien mit unterschiedlichen Einschätzungen der Bedeutung und Funktion nervenärztlicher Versorgungsaufgaben von Demenzkranken vorliegen. Sollten die Attacken, die von der Hirnliga und ihr nahestehenden Herstellern gegen die Neuauflage der Demenz-Leitlinien der AkdÄ entfacht

wurden, schon dazu geführt haben, dass die Existenz unserer Leitlinien (Therapieempfehlungen) ganz totgeschwiegen wird? Vielleicht sollten sich die Redakteure mancher ärztlicher Zeitschriften doch unsere Gegenstellungnahme sorgfältig ansehen. Auch wir teilen aus, wenn wir aus vordergründigen Interessen attackiert werden. Und wir sind überzeugt, letztendlich am längeren Hebel zu sitzen, weil sich die Wahrheit (oder die „Evidenz“) auf Dauer nicht unterdrücken lässt. MOE

„Meinungsmacher werden honoriert“

Beim Vorsitzenden der AkdÄ geht eine E-Mail ein mit dem Betreff „Meinungsmacher werden honoriert“. Da erfahren wir, dass die DGN-Service GmbH mit dem Unternehmen XY eine „strategische Partnerschaft“ eingegangen ist und dass Sie als Ärztin oder Arzt künftig die Möglichkeit haben, an bis zu 5 Online-Studien im Jahr teilzunehmen und damit „direkt Einfluss auf die neuesten Entwicklungen im Gesundheitswesen zu nehmen“. Als Teilnehmer einer Studie profitiere man auch von dem „attraktiven Vergütungssystem“. Aber damit nicht

genug: Wenn Sie sich für eine solche „Online-Studie“ interessieren, dann erhalten Sie auch gleich als Dankeschön eine Flasche badischen Spätburgunder und zwei Bonuspunkte auf Ihrem „Incentive-Konto“. Antialkoholikern wird alternativ zum Wein eine Telefonkarte angeboten...

Ja, man muss schon investieren, wenn man erfolgreich auf Ärzefang gehen will. Immer noch interessiert? Dann sollten Sie diese Adresse anmailen: online.iplusg@gfk.de. MOE

Die Pharmaförster

In der Zeitschrift *DGPharMed news*, 1/2001, Seite 65, wird auf die Therapieempfehlungen der AkdÄ eingegangen. Die Zeitschrift führt aus: „Da ihre Beachtung im KBV-Aktionsprogramm 2000 den Vertragsärzten dringend empfohlen wird, sollten sie von den Marketingabteilungen in den pharmazeutischen Unternehmen konsequent nach ‚Unstimmigkeiten‘ durchforstet werden.“ Im Weiteren gibt die Zeitschrift zutreffende Hinweise, wo diese Therapieempfehlungen gefunden werden können (nämlich im Internet unter www.akdae.de), über das Ziel der Empfehlungen, ihre Autoren und Herausgeber sowie den Erstellungs- und Konsensusprozess. Sie informiert ihre Leser aus der pharmazeutischen Industrie bestechend präzise.

Wir wünschen den Marketingabteilungen bzw. den dort tätigen Kolleginnen und Kollegen viel Erfolg bei ihren Durchforstungsaufgaben und versprechen, uns bei der Bundesärztekammer für die Anerkennung der Teilgebietsbezeichnung „Pharmaförster“ einzusetzen. Hö

Wieviel Zink braucht der Mensch?

Vor kurzem fiel uns auf, dass gute Freunde, eigentlich ganz kritische Menschen, von einer Fernsehklame und auch einem Talkshow-Auftritt eines Arztes sehr beeindruckt, Zink-Präparate kaufen. Unser örtlicher Apotheker konnte gar nicht so schnell liefern, wie die Mittel nachgefragt wurden. Daher hier eine kurze Information:

Zink gehört zu den lebensnotwendigen Spurenelementen, die in der täglichen Nahrung vorhanden sein müssen. Die Zinkaufnahme und Zinkausscheidung sind reguliert, ohne dass die genauen Schritte im Einzelnen bekannt sind. Zink ist eine Komponente für eine Reihe lebensnotwendiger Enzyme.

Für Patienten, die vollständig parenteral ernährt werden müssen, ist die Gabe von Zink in der Infusionsflüssigkeit essentiell. Zinkmangel wurde beobachtet bei Menschen, die keinerlei tierisches Ei-

weiß zu sich nehmen. Anders verhält es sich bei Personen mit normaler mitteleuropäischer Nahrung. Hier tritt kein Zinkmangel auf.

Die derzeit empfohlene tägliche Zufuhr beträgt für Säuglinge bis zu 1 Jahr 1–2 mg Zink und steigt auf einen Bedarf von 7 mg für weibliche und 10 mg für männliche Erwachsene an. Für Schwangere werden 10 mg, für Stillende 11 mg Zink pro Tag empfohlen. Diese Menge wird mit einer normalen Mischkost vollständig abgedeckt. Ein Zinkzusatz zur Nahrung ist also nicht notwendig.

Zinkmangel kann jedoch bei Resorptionsstörungen auftreten, z.B. bei M. Crohn, und äußert sich u. a. in Hyperkeratosen an mechanisch beanspruchten Hautstellen wie Ellenbogen oder Knie. Bei dieser Erkrankung weisen 20–40% der Patienten eine erniedrigte Zinkkonzentration auf, ohne dass in jedem Fall

klinische Zeichen des Zinkmangels feststellbar sind. Bei zugelassenen oralen Zinkpräparaten findet sich dann auch als „Anwendungsgebiet“ die Indikation „Behandlung von klinisch gesicherten Zinkmangelzuständen (und nicht „erniedrigter Zinkkonzentration“), sofern sie ernährungsmäßig nicht behoben werden können“.

*Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Thielallee 88–92, 14195 Berlin*

FAZIT

Die große Beliebtheit, derer sich Zinkpräparate derzeit beim Laienpublikum erfreuen, ist nicht rational begründet. Diese Zinkpräparate führen erfreulicherweise nach heutigem Wissen aber zu keinem gesundheitlichen Schaden.

In eigener Sache

Zur Bewertung von Rivastigmin (Exelon®) und Donepezil (Aricept®) in der Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Demenz

Die unterschiedliche „Evidenz“-Bewertung der beiden Cholinesterasehemmer Donepezil und Rivastigmin in den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Demenz war für die Firma Novartis vermutlich der Anlass, etwa 2 Jahre (!) nach der Publikation im British Medical Journal(1) die Korrektheit der Angaben einer ihrer bedeutsamsten Studien zum Präparat Exelon® (Rivastigmin) zu überprüfen. In der tabellarischen Übersicht der Ergebnisse fand sich für den eigentlich wichtigsten Parameter zur antidepressiven Wirksamkeit, der Besserung kognitiver Defizite (ADAS-Cog), die Angabe, dass kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden konnte. Dieser Lesart folgte auch die amerikanische Akademie für Neurologie in ihrem Bericht über Qualitätsstandards in der Demenz-Behandlung(2). Daher war es fol-

gerichtig und auch dezidierte Forderung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im gemeinsamen Abstimmungsprozess, dies bei der Evidenz-Bewertung von Rivastigmin im Vergleich mit Donepezil zu berücksichtigen. Im Heft des BMJ vom 16. Juni 2001(3) werden die statistischen Ergebnisse der originalen Publikation von Rösler et al. 1999 korrigiert. Rivastigmin versus Placebo zeigte im ADAS-Cog einen signifikanten Unterschied ($P = 0,011$).

Literatur

1. Rösler MN, Anand R, Cicin-Sain A et al.: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 1999; 318: 633–640.
2. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al.: Management of dementia (an evidence-

based review), Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2001; 56: 1154–1166.

3. Corrections and clarifications. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 2001; 322: 1456.

FAZIT

Es erscheint gerechtfertigt und notwendig, die Wirksamkeit von Rivastigmin ebenso wie die von Donepezil als nach Evidenzkriterien „gut belegt“ zu bewerten. Hätten Sponsor und Autoren ihre Publikation gleich sorgfältig kontrolliert, wäre einiges an Aufregung, die derzeit um die Leitlinie der AkdÄ entfacht wird, gar nicht entstanden.