

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)
Prof. Dr. med. H. Berthold (Geschäftsführer)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. U. Schwabe, Prof. Dr. med. R. Lasek, J. D. Tladen, Arzt und Apotheker, M. Voss, Arzt,
Vorstand und Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Redaktion:

K. Luzar

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 41 01 25, 50861 Köln,
Telefon: 02 21 / 40 04-528
Telefax: 02 21 / 40 04-539
www.akdae.de
e-mail: redaktion-avp@akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, 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 EUR 35,- (für Studenten/AiP: EUR 18,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 2003



Editorial

Phytotherapie Seite 2

Therapie aktuell

Botulinumtoxin in der Schmerztherapie Seite 2

Hydromorphon (Palladon®) Seite 4

Aktuelle Aspekte zur Pharmakotherapie der Adipositas Seite 4

Ist die ideale antihypertensive Billigtherapie gefunden? Seite 6

Immunabwehr: Stärkung erforderlich? Seite 7

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Risperidon bei Kindern mit Autismus und gleichzeitigen schweren
Verhaltensauffälligkeiten Seite 8

Oxaprozin (Danoprox®), ein neues (altes) NSAR Seite 9

Olmesartan (Olmetec®, Votum®), ein weiterer AT₁-Rezeptorblocker zur Behandlung
der arteriellen Hypertonie Seite 10

Ezetimib (Ezetrol®), ein neuer Cholesterinsenker Seite 12

Ist der Extrakt von Weißdorn (Crataegus) doch wirksam zur Behandlung
der Herzinsuffizienz? Seite 13

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Wechselwirkung zwischen Methadon und Johanniskraut Seite 14

Durch Gabapentin (Neurontin®) hervorgerufene Cholestase Seite 14

Schwere Myalgie infolge Interaktion von Pantoprazol und Methotrexat Seite 15

Anaphylaktische Reaktion auf COX-2-Hemmer Seite 15

Zitate

Arthroskopische Eingriffe bei Osteoarthritis des Knies bringen nichts Seite 15

Zur Behandlung des Raynaud-Phänomens Seite 16

Rituximab (MabThera®) bei idiopathischer membranöser Glomerulonephritis Seite 16

Fortbestehen eines MALT-Lymphom des Magens nach Helicobacter
pylori-Eradikation Seite 17

Die „Pille danach“ (Notfallkontrazeption) Seite 17

Orale Behandlung der Thalassaemia major Seite 18

Aus der Praxis – Für die Praxis

Zur Behandlung mit Statinen: Risiken und Kontrollen Seite 19

Leseranfrage eines praktischen Arztes Seite 19

... was uns sonst noch auffiel

Zur Therapie der lateralen Epicondylitis:
Corticosteroid-Injektionen, Physiotherapie oder Abwarten? Seite 20

Carbamazepin erhöht das Lipoprotein(a) Seite 20

Phytotherapie

Vor 60 Jahren suchten meine beiden Schwestern auf Anordnung ihrer BDM-Führerinnen „Heilkräuter“ (BDM = Bund deutscher Mädel). Auf unserem Dachboden sammelten sich so zur „Beförderung der deutschen Volksmedizin“ eine große Menge an Brennesseln, Brombeerblättern und Kamillenblüten. Zu gerne hätte ich gewusst, was die Chirurgen in den Lazaretten mit diesem Trockenkraut angefangen haben.

Der Glaube, mit Pflanzen heilen zu können, dem teilweise auch alte Erfahrungen von Ärzten und Laien zugrunde liegen, sitzt tief. Besonders schwer sind Krankheiten, „gegen die kein Kraut gewachsen ist“. Die Phytotherapie erfreut sich nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten großer Beliebtheit. Besonders geschätzt wird sie von Frauen mit höherem Bildungsniveau. Die Vorstellung, pflanzliche Medikamente seien „harmlos“, ist fest verankert und lässt außer Acht, dass es in der Natur hochgiftige Substanzen gibt, wie zum Beispiel Amanitin und Phalloidin im Knollenblätterpilz, Alkaloide (Atropin, Hyoscyamin) in der Tollkirsche, oder man denke nur an höhere Dosen herzwirksamer Glykoside, die nicht nur im Fingerhut, sondern auch in vielen anderen Pflanzen vorhanden sind

(Kreuzdorn, Meerzwiebel, Maiglöckchen u. a.). Die alten Heiler und Kräuterafrauen, die gelegentlich ihr Leben als Hexen auf dem Scheiterhaufen ließen, wussten wohl darum!

Wer pflanzliche Medikamente verordnet, muss wissen,

– dass die Zusammensetzung des von ihm verordneten Medikamentes keineswegs immer die gleiche sein muss. Nur ein Teil der pflanzlichen Medikamente ist bezüglich des Wirkstoffgehaltes standardisiert. Der Wirkstoffgehalt kann nach Standort der Pflanze, Jahreszeit und verwendetem Pflanzenteil (Blätter, Stängel, Wurzel) stark schwanken.

– dass er außer dem gewünschten Wirkstoff (Hypericin als Beispiel für das Johanniskraut) noch eine größere Zahl anderer, weitgehend unbekannter Stoffe dem Patienten zuführt. Deren Wirkungen und Nebenwirkungen, zum Beispiel Einfluss auf das Cytochrom P-System, sind nicht oder wenig bekannt.

– dass nur bei wenigen pflanzlichen Medikamenten ein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, der einer kritischen Prüfung standhält.

Unbestritten ist die Wirksamkeit von Digitalis-Glykosiden, Morphin, Papaverin und Reserpin, die heute erfreulicherweise dem Arzt in reiner Form zur Verfügung stehen. Dies ist zweifellos ein Fortschritt, der in den fünfziger Jahren sehr gefeiert wurde, hatte man bis dahin doch „Folia digitalis pulverisata“ oder „Tinctura opii“ verordnen müssen.

Zu einer Reihe von pflanzlichen Medikamenten liegen Studien vor, die eine meist schwache Wirksamkeit zumindest nicht ausschließen, wie z. B. für Ginkgo, Johanniskraut und Kürbiskernen. Bei anderen pflanzlichen Mitteln ist eine Wirkung sicher vorhanden, so zum Beispiel bei Weißdorn (*Crataegus*), es stehen aber wirksamere Mittel zur Verfügung. Schließlich gibt es Mittel ohne nachgewiesene Wirksamkeit wie Ginseng, Sonnenhut (*Echinacea*), Mariendistel (*Silybum marianum*) und Baldrian. Wir werden über die genannten Substanzen in den nächsten Heften in lockerer Folge berichten und beginnen in diesem Heft mit *Crataegus*.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler,
Darmstadt
dhoeffler@t-online.de*

Therapie aktuell

Botulinumtoxin in der Schmerztherapie

Das therapeutische Spektrum von Botulinumtoxin (BTX) wird immer breiter. Waren es anfänglich nur seltene neurologische und ophthalmologische Erkrankungen, bei denen es eingesetzt wurde, findet es mittlerweile auch bei sehr häufigen Symptomen und Krankheiten in vielen Fachgebieten Anwendung. Über seinen Einsatz in der Be-

handlung von Folgen eines Schlaganfalls wurde in AVP 4/2002–1/2003, S. 15 berichtet. In der gleichen Ausgabe war auch ein Beitrag über „BTX in der Dermatologie“ (S. 8). Bedauerlicherweise tritt der Einsatz in der Faltenbehandlung derzeit so stark ins öffentliche Interesse, dass darüber der enorme therapeutische Nutzen auch auf anderen Indi-

kationsgebieten in den Hintergrund tritt. Derzeit von besonderem Interesse ist der Einsatz von BTX bei den unterschiedlichsten Schmerzsyndromen.

Therapeutisch wird BTX seit mittlerweile über 20 Jahren eingesetzt. Die ersten Erfahrungen wurden beim Strabismus, dem Blepharospasmus, dem Spasmus

hemifacialis und dem Torticollis spasmodicus gesammelt. Für die drei letztgenannten Indikationen ist es mittlerweile international als Therapie der Wahl anerkannt, und eine flächendeckende Versorgung ist in Deutschland gewährleistet.

Durch die positiven Erfahrungen bei der zervikalen Dystonie wurde BTX auch erfolgreich bei anderen Dystonien wie dem Schreibkrampf eingesetzt. Anfänglich konzentrierte man sich nur auf die Besserung der Bewegung. Im weiteren Verlauf wurde auch festgestellt, dass sich Begleitsymptome wie der Schmerz deutlich bessern, in vielen Fällen sogar deutlicher als die Bewegungsstörung. Stellenweise ist die Reduktion des Schmerzes bei einer Dystonie auch die Indikation für einen Einsatz des BTX. Daraus hat man im weiteren Verlauf auch den Einsatz bei anderen schmerzhaften Erkrankungen abgeleitet (s. u.).

Nachdem die paretische Wirkung des Toxins bei den Dystonien therapeutisch sehr wirkungsvoll war, wurde auch die fokale Spastik mit BTX behandelt. Gute Erfolge wurden beim spastischen Spitzfuß, bei der Adduktorenspastik und der Beugespastik des Arms erzielt. Dies führt dazu, dass die Patienten weniger Kontrakturen entwickeln, die Pflege erleichtert wird, häufig eine funktionelle Besserung erzielt werden kann und auch Schmerzen reduziert werden (in über 75% der Fälle). Auch hier werden Schmerzen häufig besser reduziert als der Tonus.

Anfänglich ging man davon aus, dass die Hemmung der cholinergen Übertragung mit daraus resultierender Parese für die Wirkung verantwortlich sei (Reduktion der muskulären Hyperaktivität, Dekompression etc.). Mittlerweile weiß man, dass der Wirkmechanismus beim Schmerz differenzierter sein muss. Eine Rolle dürften zusätzlich die Normalisierung der Muskelspindelaktivität, die Hemmung der sterilen Inflammation und die Beseitigung muskulärer Triggerpunkte sein. Daneben wird eine retrograde Aufnahme in das ZNS angenommen mit Einfluss auf Substanz P und Enkephalin.

Therapeutisch besonders interessant erscheint derzeit der Einsatz von BTX bei Kopfschmerzen und myofaszialen Schmerzen wie auch chronischen Rückenschmerzen. Die Datenlage bezüglich des Einsatzes beim Spannungskopfschmerz darf als gut angesehen werden. Aber auch bei der Migräne und dem Cluster-Kopfschmerz liegen etliche gute Studien vor, die einen positiven Effekt nachweisen.

Wichtig ist, dass der Anwender über ausreichend Erfahrung in der Anwendung des Toxins sowie der Diagnostik und Therapie von Schmerzsyndromen verfügt. Ist bei der Migräne noch ein teilweise standardisiertes Vorgehen möglich, müssen beim Spannungskopfschmerz individuell die Dosis und die Injektionsstellen ausgewählt werden. Wahrscheinlich dürfte die Injektion in Triggerpunkte vorteilhaft sein.

Auch bei den myofaszialen Schmerzen empfiehlt sich eine Injektion in Triggerpunkte oder zumindest fokal in die „schmerzhafte“ Muskulatur. Bei temporomandibulären Schmerzsyndromen wird das Toxin mittlerweile ebenfalls erfolgreich eingesetzt. Der Einsatz bei anderen Schmerzsyndromen, zum Beispiel Thalamusschmerz, aber auch dem Tennisellenbogen ist Gegenstand etlicher Untersuchungen.

Sehr weite Verbreitung findet der Einsatz von BTX auch bei der fokalen Hyperhidrosis (s. AVP 4/2002–1/2003, S. 8). Bei dieser Indikation ist BTX allen therapeutischen Alternativen überlegen. Durch eine Injektion, zum Beispiel axillär, lässt sich eine mehrmonatige Beschwerdefreiheit erzielen. Daneben findet das Toxin aber auch Einsatz bei anderen Drüsen (z.B. vermehrter Speichel- oder Tränenfluss) sowie gastroenterologischen (z.B. Achalasie, Analfissur) und urologischen (z.B. Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie) Symptomen.

In den nächsten Monaten wird mit einer Zulassung von Botulinumtoxin A bei der Hyperhidrosis gerechnet. Bei allen anderen Indikationen, das heißt auch beim Schmerz, handelt es sich um einen „Off Label Use“, was nicht nur Probleme der

Kostenerstattung aufwirft. Der Arzt muss wissen, dass er sozialrechtlich und im Falle einer UAW zivilrechtlich haftet.

Zugelassen ist Botulinumtoxin derzeit für folgende Indikationen (B = Botox®; D = Dysport®; N = NeuroBloc®):

- rot. Torticollis spasmodicus^{B,D,N}
- Blepharospasmus^{B,D}
- Spasmus hemifacialis^{B,D}
- spastischer Spitzfuß bei ICP^B
- fokale Armspastik nach Schlaganfall^{B,D}

Literatur

Jost W (Hrsg.): Botulinum toxin in painful diseases. Karger, Basel 2003.

*Prof. Dr. med. Wolfgang Jost
Deutsche Klinik für Diagnostik
Fachbereich Neurologie und Klinische
Neurophysiologie
Schmerztherapie
Wiesbaden
jost.neuro@dkd-wiesbaden.de*

FAZIT

Zusammenfassend hat sich der Einsatz von Botulinumtoxin bei etlichen Bewegungsstörungen, der fokalen Spastik und der Hyperhidrosis bewährt. Bei verschiedenen neuen Indikationen liegen gute Ergebnisse, jedoch keine Zulassung vor. Eine Gefahr besteht, dass unerfahrene Anwender BTX unsachgemäß einsetzen, weshalb unbedingt eine gründliche Einarbeitung durch Hospitationen etc. erfolgen sollte. Eine Zertifizierung ist in Vorbereitung. Anerkannte Zentren können unter www.botulinumtoxin.de gefunden werden. Der Einsatz von BTX in der Schmerztherapie ist sehr erfolgversprechend, aber derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Hydromorphon (Palladon®)

Hydromorphon ist ein stark wirksames Opioid, das seit 1926 in der klinischen Anwendung ist (Dilaudid® zur Injektionslösung). Seit Mitte der neunziger Jahre gibt es eine retardierte Zubereitung dieses Opioids, die seit August 1999 auch in Deutschland verfügbar ist (Palladon®). Hydromorphon ist damit nach Morphin und Oxycodon die dritte Substanz aus der Reihe der stark wirksamen Opiode, die in retardierter Galenik in Deutschland vorliegt. Beim Hydromorphon handelt es sich um ein Retard-Granulat, das in Kapseln verfüllt ist. Dadurch kann der Inhalt der Kapseln auch mit Flüssigkeit oder über eine Magensonde eingenommen werden, ohne dass die Retardierung verloren geht.

Hydromorphon ist (auf mg-Basis) etwa achtmal stärker wirksam als Morphin, sodass die kleinste Kapsel von 4 mg Hydromorphon etwa 30 mg oralem Morphin entspricht. Es zeichnet sich besonders durch eine niedrige Plasma-Eiweiß-Bindung aus, sodass es bei Einnahme von mehreren unterschiedlichen Medikamenten weniger leicht zu konkurrierender Verdrängung aus der Bindung kommt. Damit ist das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen insgesamt geringer.

Darüber hinaus bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede zu den anderen

retardierten oralen Opioiden Morphin oder Oxycodon.

Auch hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unterscheidet sich Hydromorphon nicht von den anderen stark wirksamen Opioiden. Im Vordergrund stehen Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus. Hinsichtlich der schwerwiegendsten UAW einer Opioidtherapie – der Obstipation – wurde bisher über keine Unterschiede zu den anderen Opioiden berichtet.

Die Wirkungen und Nebenwirkungen der retardierten Form von Hydromorphon sind bisher nicht sehr ausführlich in der Literatur belegt. Es wurde vor allem bei Patienten mit Tumorschmerzen eingesetzt. In einigen unkontrollierten Studien wurde von Morphin auf Hydromorphon gewechselt, und danach wurden angeblich weniger Nebenwirkungen beobachtet. Ein wissenschaftlicher Beweis für die bessere Verträglichkeit steht aber noch aus.

Darreichungsform und Dosierung:

Retardkapseln (Palladon®) à 4, 8, 16, 24 mg Hydromorphonhydrochlorid. Einstiegsdosis: 2 x 4 mg/Tag; Steigerung

nach individueller Notwendigkeit möglich.

Die Tagestherapiekosten liegen bei 2 x 4 mg bei etwa 3,60 € und damit deutlich über den äquianalgetischen Tagestherapiekosten von Morphin (3 x 10 mg Retard-Tablette Morphinsulfat).

*Prof. Dr. med. Michael Zenz
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie Bergmannsheil und Knappschaftskrankenhaus Langendreer
Kliniken der Ruhr-Universität Bochum
michael.zenz@ruhr-uni-bochum.de*

FAZIT

Bei Hydromorphon handelt es sich um ein seit mehr als 70 Jahren bekanntes Arzneimittel (zur parenteralen Gabe als Dilaudid® verfügbar), das in retardierter Galenik zur oralen Behandlung auf dem deutschen Markt eingeführt wurde. Die möglicherweise zu erwartenden Vorteile des Präparates gegenüber alternativen (retardierten oralen) Opioiden sind in der Literatur bisher nur unzureichend belegt. Eine Empfehlung unsererseits kann daher nicht ausgesprochen werden.

Aktuelle Aspekte zur Pharmakotherapie der Adipositas

Jeder praktisch tätige Arzt ist mit dem Problem der Adipositas täglich konfrontiert. Leider gibt es jedoch nur wenige und unzureichende pharmakologische Therapieansätze. Bisher wurden folgende Mechanismen für die Pharmakotherapie genutzt: medikamentöse Reduktion der Nahrungsaufnahme, Beeinflussung der Fettresorption und des Fettmetabolismus sowie Erhöhung des Energieumsatzes.

Zentral wirksame Medikamente

Ausgehend von den appetithemmenden und gewichtsreduzierenden Nebenwirkungen der Amphetamine wurden strukturell verwandte Substanzen entwickelt, die eine Gewichtsreduktion bewirken sollen, sich aber durch ein deutlich geringeres Suchtpotenzial auszeichnen. Sie führen über eine Erhöhung des Sympathikotonus zu einem vermehrten Ener-

gieumsatz und tragen auf diesem Wege zu einer Gewichtsreduktion bei. Das Amphetaminderivat *Phentermin* (*Fastin*®, *Ionamin*® etc.) war wirksam, es wurde aber über die Entwicklung einer primären pulmonalen Hypertonie berichtet, sodass alle entsprechenden Fertigpräparate 1997 vom Markt genommen wurden. Pathogenetisch liegt dieser Nebenwirkung vermutlich ein serotonerger Mechanismus zugrunde.

Amfepramon-HCl (Diethylpropion; Re-genon®) ist ausschließlich für eine Kurzzeittherapie mit einer maximalen Dauer von zwölf Wochen zugelassen. Die Substanz führt initial zu einem raschen Gewichtsverlust. Nach Therapieende erreichen die meisten Patienten jedoch wieder ihr ursprüngliches Körpergewicht. Wegen der pharmakologischen Ähnlichkeit zu Phentermin ist unter anderem die Entwicklung einer möglicherweise tödlich verlaufenden primären pulmonalen Hypertonie nicht auszuschließen. Dieser Stoff ist für eine Dauertherapie nicht geeignet.

Sibutramin (*Reductil*®) wirkt als präsynaptischer Wiederaufnahme-Hemmer von Serotonin und Noradrenalin und wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt. Nach bisheriger Kenntnis sind kardiovaskuläre und zerebrale Nebenwirkungen seltener als bei den herkömmlichen Amphetaminderivaten, jedoch häufiger als unter Placebo. In placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von 15 mg *Sibutramin* pro Tag über einen Zeitraum von 12 Wochen gezeigt werden. In einer anderen Studie mit einer Gesamtdauer von 24 Monaten wurde gezeigt, dass *Sibutramin* zur Aufrechterhaltung eines reduzierten Körpergewichts beitragen kann. Allerdings wurden dabei Dosen bis 20 mg/Tag verwendet. In Deutschland sind nur bis maximal 15 mg/Tag zugelassen, jedoch sind auch für diese Dosis zwischenzeitlich ähnliche Ergebnisse aus einer Studie über 44 Wochen bekannt geworden. Als einziges sympathomimetisch wirksames Medikament ist *Sibutramin* für eine Langzeittherapie bis zu 1 Jahr zugelassen.

Peripher wirksame Antiadiposita

Orlistat (*Xenical*®) inhibiert die Pankreaslipase im Darm und verhindert somit die Resorption von Triglyceriden, die etwa 99 % der Nahrungsfette ausmachen. Es ist für eine *Langzeittherapie* bis zu 2 Jahren zugelassen. In mehreren placebokontrollierten Studien führte die Einnahme von 3 x 120 mg *Orlistat* pro Tag über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren zu einer Gewichtsreduktion. Ein

praktisches Problem stellt die sich aus dem Wirkmechanismus erklärende, teilweise massive Steatorrhoe dar. Bei der Langzeittherapie wird eine Supplementierung der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K empfohlen. Auch im Falle von *Orlistat* ist nach Beendigung der Medikamenteneinnahme ein Wiedererreichen des ursprünglichen Körpergewichtes zu erwarten (sog. Jo-Jo-Effekt).

Zukünftige Therapiealternativen: Peptide?

Leptin wurde 1995 als ein durch das Obesitas-Gen kodiertes und in den Adipozyten produziertes, physiologisches Peptid identifiziert. Es ist für die Regulation von Nahrungsaufnahme, Energieverbrauch und Körpergewicht verantwortlich. So führte die Gabe von *Leptin* an adipöse Mäuse, die infolge genetischer Manipulation kein *Leptin* produzieren können, zu einer Reduktion ihrer Nahrungsaufnahme, einer Erhöhung ihres Energieverbrauches und einer signifikanten Gewichtsabnahme. Bei einem *Leptin*-defizienten, neunjährigen Kind konnte eine signifikante Gewichtsabnahme durch die Gabe von *Leptin* erreicht werden (AVP 2/2000, S. 21). Ob dieses Peptid auch bei Individuen, die nicht *Leptin*-defizient sind, zu einer Gewichtsreduktion beitragen kann, ist bisher noch nicht ausreichend untersucht. *Neuropeptid-Y-Antagonisten* wurden bis jetzt nur im Tierversuch untersucht. *Neuropeptid Y* führt zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme über die Bindung an Y1- und Y5-Rezeptoren. Ihre Blockade durch spezifische Antagonisten könnte eine Gewichtsreduktion begünstigen.

Wie soll vorgegangen werden?

Das Ziel der Pharmakotherapie kann nicht das Idealgewicht, sondern bestenfalls eine Reduktion des ursprünglichen Körpergewichtes um etwa 5–10 % sein. Die Therapie sollte nur eingeleitet werden, wenn die Bereitschaft des Patienten zu einer langfristigen Änderung der Ernährungsgewohnheiten besteht und zuvor ein ausreichend langer Versuch mit nicht-medikamentösen, gewichtsre-

duzierenden Maßnahmen erfolglos geblieben ist.

Die Therapie mit *Sibutramin* und *Orlistat* sollte nach drei Monaten abgebrochen werden, falls der in diesem Zeitraum erreichte Gewichtsverlust weniger als 5 % des ursprünglichen Körpergewichtes beträgt. Die Gesamtdauer der Behandlung mit *Sibutramin* soll auf ein Jahr bzw. im Falle von *Orlistat* auf zwei Jahre beschränkt werden. Dabei kann die Medikamenteneinnahme entweder bis zum Wiedereinsetzen einer Gewichtszunahme unterbrochen („on-off-Therapie“) oder permanent durchgeführt werden.

Dr. med. Mike Ufer,
Prof. Dr. med. C. H. Gleiter
Abteilung Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10,
72076 Tübingen

FAZIT

Ein befriedigender medikamentöser Therapieansatz der Adipositas fehlt bis heute. Ein Versuch mit *Sibutramin* und *Orlistat* kann in ausgewählten Fällen gemacht werden. Nach Beendigung der Medikamenteneinnahme ist ohne eine Änderung der Lebensgewohnheiten ein Wiedererreichen des prätherapeutischen Körpergewichtes zu erwarten, sodass prinzipiell eine lebenslange Therapie erforderlich wäre. Bislang sind jedoch nur *Sibutramin* und der Lipasehemmstoff *Orlistat* für eine Langzeittherapie zugelassen. Zu *Sibutramin* und *Orlistat* fehlen Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen. Alternative Therapieansätze mit Peptiden (*Leptin*, *Neuropeptid-Y-Antagonisten*) müssen noch weitergehend im Rahmen von klinischen Studien untersucht werden.

Ist die ideale antihypertensive Billigtherapie gefunden? – Anmerkungen zur ALLHAT-Studie

Die evidenzbasierte Medizin (EBM) vernachlässigt das erkenntnistheoretische Problem, an Gruppen gewonnene Ergebnisse auf Einzelpatienten zu übertragen. Aber auch die Übertragbarkeit der Resultate von Therapiestudien von einer Bevölkerung auf eine andere muss geprüft werden.

Mit ursprünglich über 42.000 Teilnehmern ist ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) die bisher größte interventionelle Hypertoniestudie. Hierbei wurde eine traditionelle, auf einem Saluretikum (C), Chlortalidon 12,5–25 mg/Tag, aufbauende Hochdruckbehandlung mit Vertretern der drei wichtigsten Klassen moderner Hochdruckmittel als Basisantihypertensivum verglichen, und zwar mit Doxazosin (D) 2–8 mg/Tag bzw. Amlodipin (A) 2,5–10 mg/Tag bzw. Lisinopril (L) 10–40 mg/Tag. Um einen Ziel- druck von unter 140/90 mmHg zu erreichen, waren in Stufe zwei Atenolol, Clonidin oder Reserpin erlaubt, in Stufe drei Hydralazin.

Nach einer mittleren Laufzeit von 3,3 Jahren wurde der Doxazosin-Arm aufgegeben (1). Es hatte sich herausgestellt, dass bei einer um 2 mmHg geringeren Blutdrucksenkung (nach 4 Jahren C: 135/76 mmHg, D: 137/76 mmHg) zwar die Inzidenz primärer Endpunkte aus tödlicher KHK und nicht tödlichem MI in beiden Gruppen gleich war, unter D jedoch mit 2 pro 100 Patientenjahre (Pj) doppelt so häufig eine Herzinsuffizienz auftrat als unter C mit 1 pro 100 Pj.

Nach jetzt 4,9 Jahren mittlerer Laufzeit wird für die übrigen Vergleiche die Endauswertung vorgelegt (2). Unter A war der systolische Druck um 0,8 mmHg geringer, der diastolische Druck um 0,8 mmHg stärker gesenkt als unter C, der systolische Druck unter L um 2 mmHg geringer als unter C. Unterschiede in den primären Endpunkten und in der Gesamtmortalität bestanden nicht. Auffälligkeiten, zum Teil wegen der großen

Fallzahl signifikant, ergaben sich bei einigen sekundären Endpunkten bzw. ihren Einzelkomponenten. Während unter C bei 1,3/100 Pj eine Herzinsuffizienz auftrat, war dies unter A bei 1,7/100 Pj der Fall. Für Lisinopril errechneten sich Nachteile bei den Inzidenzen (Ereignisse/100 Pj.) von Schlaganfall (C: 0,93, L: 1,05), Herzinsuffizienz (C: 1,3, L: 1,45) und Behandlung oder Hospitalisierung wegen Angina pectoris (C: 2,01, L: 2,27).

Wesentliche Charakteristika des durchschnittlichen ALLHAT-Patienten waren Alter über 54 Jahre (im Mittel 66,9 Jahre), BMI 29,7 kg/m², neben dem Hochdruck wenigstens ein weiterer koronarer Risikofaktor. Neun von zehn Patienten waren vorbehandelt, sodass der mittlere Ausgangsblutdruck nur 146/84 mmHg betrug. Etwa jeder dritte Patient war schwarz, Männer waren gering häufiger (etwa 53%) als Frauen.

Gegen diese Verallgemeinerung mit ihren möglichen gesundheitspolitischen Konsequenzen (3) ist einzuwenden:

1. Der Studie fehlt ein Betablocker-Arm.
2. Die Studienergebnisse müssen nicht für Patienten unter 55 Jahre gelten.
3. Mittleres Alter, Anteil schwarzer und adipöser Patienten sprechen für einen höheren Anteil kochsalzsensitiver oder sonst genetisch varianter Hypertoniker in der Studie als er hier zu Lande zu erwarten ist. So bestand die Unterlegenheit von L in der Schlaganfallinzidenz nur bei Schwarzen. Ein vermindertes Ansprechen Schwarzer auf ACE-Hemmer ist bekannt (4).
4. Ein Verzicht von Saluretika in antihypertensiven Zwei- und Dreifachkombinationen, wenn die Patienten der A- bzw. L-Gruppe zugeordnet wurden, ist durch den Studienansatz begründet. Er verstößt jedoch gegen allge-

mein anerkannte Regeln der antihypertensiven Kombinationstherapie (5). In Deutschland galt stets ein Thiaziddiuretikum als unverzichtbare Basis einer antihypertensiven Therapie.

5. Chlortalidon ist mit einer Halbwertszeit von ca. 50 Stunden von Einnahmefehlern unabhängiger als kürzer wirkende Thiazide.

Literatur

1. ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–1975.

FAZIT

ALLHAT belegt eindrucksvoll den Wert einer antihypertensiven Behandlung mit einem langwirkenden Thiaziddiuretikum (Chlortalidon) in der über 55-jährigen US-amerikanischen Bevölkerung. Der Vergleich mit einem ACE-Hemmer (Lisinopril) bzw. einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Amlodipin) ist jedoch nicht in allen Punkten auf die mitteleuropäische Bevölkerung übertragbar. Die vor allem durch Metaanalysen begründete Sorge einer erhöhten koronaren Komplikationsrate durch einen Dihydropyridin-Calciumantagonisten bestätigt sich für Amlodipin nicht, allerdings besteht im Vergleich zu Chlortalidon ein um etwa 30% erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko. Die unter Chlortalidon auftretenden Stoffwechseleränderungen haben über den Studienzeitraum von fast 5 Jahren keinen nachweisbar negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Chlortalidon hat bisher zu Unrecht keinen Platz unter den 2.500 bei uns am häufigsten verordneten Arzneimitteln.

2. ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.

3. Koch K: Teure Blutdruckpillen enttäuschen. Süddeutsche Zeitung 18.12.2002: S. 5.

4. Weir MR, Gray JM, Paster R et al.: Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. The Trandolapril Multicenter Study Group. Hypertension 1995; 26: 124–130.

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. Arz-

neiverordnung in der Praxis 1998; Sonderheft 9, 1. Auflage (2. Auflage im Sommer 2003).

*Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Medizinische Klinik II
Zentralkrankenhaus Reinkenheide
Bremerhaven*

Anmerkung der Herausgeber und der Vorstandsmitglieder der AkdÄ:

Den im Fazit vom Autor getroffenen Schlussfolgerungen kann nicht in allen Punkten gefolgt werden. Auf der Homepage der AkdÄ (www.akdae.de) ist eine alternative Bewertung nachzulesen.

zen weist zum Teil erhebliche methodische Mängel auf. Die Folge davon ist, dass die Ergebnisse fast nur in Zeitschriften abgedruckt werden, bei denen entweder keine Begutachtung erfolgt oder aber die Begutachtung ohne strenge Maßstäbe vorgenommen wird. Von zwei akzeptablen Doppelblindstudien lassen beide keine Wirkung in der Verum-Gruppe erkennen (1)(2). Die erste wurde an Erwachsenen, die zweite an Kindern durchgeführt. Eine neue Studie (3) mit einem Bakterienlysate zeigt dagegen einen positiven Effekt in der Verum-Gruppe.

Warum überhaupt?

Neben dieser recht dürftigen Datenlage fragt man sich, bei wem und warum soll überhaupt stimuliert werden? Vor „Immunstimulation“ sollte bei pathologischer Infektanfälligkeit ein Immundefekt ausgeschlossen werden, da Immundefekte einer spezifischen Therapie bedürfen (4) (5). Liegt aber kein Defekt vor, ist der Patient definitionsgemäß gesund. Er macht seine physiologischen Infekte durch und erwirbt damit zunehmend aktive Immunität. Müssen i. d. S. Gesunde therapiert werden (außer symptomatisch, selten antibiotisch)?

Literatur

1. Grimm W, Müller HH: A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. Am J Med 1999; 106: 138–143.
2. Litzman J, Lokaj J, Krejci M et al.: Iso-primosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. Eur J Pediat 1999; 158: 32–37.
3. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H et al.: Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract. Chest 2002; 122: 2042–2049.
4. Rosen FS, Eibl M, Roifman C et al.: Primary Immunodeficiency Diseases – Re-

Immunabwehr: Stärkung erforderlich?

Zur Behandlung von rezidivierenden respiratorischen Infekten bieten diverse Hersteller verschiedene, meist pflanzliche Substanzen an, mit deren Hilfe Häufigkeit und Schweregrad dieser Infekte reduziert werden sollen. Pro Jahr werden dafür in Deutschland ca. 50 Millionen € ausgegeben. Gibt es eine wissenschaftliche Begründung für den Einsatz solcher Substanzen, und wie sollte man in der Praxis vorgehen?

Die Substanzen

Vorhandene Substanzen können gegliedert werden in solche mit spezifischer (molekular definierter) und solche mit unspezifischer (nicht molekular definierter) Wirkung. Die folgende Übersicht liefert ein paar Beispiele ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Spezifische Wirkung

Interferone:
Interferon alfa (z.B. IntronA), indiziert zum Beispiel bei Hepatitis B
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren:
Filgrastim (z.B. Neupogen®), indiziert

zum Beispiel bei Neutropenie bei malignen Erkrankungen

Unspezifische Wirkung

Mikrobielle Produkte:
Bakterienlysate (z.B. Symbioflor® 1, Broncho-Vaxom®, IRS 19®)
Ribosomen-Präparationen (Biomunyl®, Formoltoxoid von Corynebakterium sp. DSM 4223 (Arthrokehlant® „u“)
BCG-Keime (BCG-medac, OncoTICE®)

Chemisch definierte Substanzen:
Dimepranol-4-acetamidobenzoat (Iso-primosine®, Delimmun®)

Pflanzliche Immunstimulantien:
Echinacea (z.B. Esberitox® N, Contramutan® N, Echinacin®, Lymphozil®)

Indikationen

Während es für hochpotente, meist gentechnisch hergestellte Wachstumsfaktoren und Zytokine (s.o.) klare Indikationen gibt, ist eine Indikation für unspezifische Immunstimulantien bisher nicht definiert. Die überwiegende Mehrzahl klinischer Studien mit solchen Substan-

port of an IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999; 118 (Suppl. 1): 1–28.

5. Wahn U, Seger R, Wahn V: Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Urban und Fischer, München – Jena 1999.

Siehe auch: Wahn V: Immunstimulation in der Pädiatrie. Monatss Kinderheilkd 2002; 150: 632–641.

*Prof. Dr. med. V. Wahn
Klinikum Uckermark
Schwedt/Oder
v.wahn@klinikum-uckermark.de*

FAZIT

Bei von den Eltern beklagter starker und vom Arzt nachvollziehbarer pathologischer Infektneigung sollte anstelle einer unspezifischen Immunstimulation zunächst eine Immundefektabklärung erfolgen, gegebenenfalls eine spezifische Therapie eingeleitet werden. In Einzelfällen ist eine solche Abklärung auch bei Erwachsenen indiziert, da bestimmte Defekte erst im Erwachsenenalter manifest werden können. Die Gabe der in der Übersicht unter „unspezifischer Wirkung“ genannten Präparate muss beim heutigen Kenntnisstand als Placebotherapie und wenig begründete, sicher aber nicht notwendige Therapie angesehen werden.

Ein Elterngespräch kann aber in der Regel „Immunstimulantien“ ersetzen. Meist genügt ein Hinweis, dass die physiologische Infektanfälligkeit etwas Normales ist, bestimmte Altersgruppen bevorzugt betrifft, zur Erzeugung aktiver und anhaltender Immunität beiträgt und im Zuge der Entwicklung der Kinder verschwindet. Die meisten Eltern werden sich dann erinnern, dass sie selbst ja auch einmal groß geworden sind und dies sogar ohne „Immunstimulantien“!

Eine ausführliche Darstellung des Problems findet sich bei Schaad et al. 2002.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Risperidon bei Kindern mit Autismus und gleichzeitigen schweren Verhaltensauffälligkeiten

Eine amerikanische Forschungsgruppe unter Federführung von McCracken (1), berichtete über den Einsatz von Risperidon (Risperdal®) bei Kindern mit Autismus und gleichzeitigen schweren Verhaltensauffälligkeiten. Hintergrund der Arbeit ist, dass atypische Antipsychotika deutliche Vorteile gegenüber konventionellen Präparaten in der Behandlung von Schizophrenien bei Erwachsenen zeigen und deswegen möglicherweise auch bei Kindern mit autistischen Störungen und zusätzlichen schweren Verhaltensauffälligkeiten vorteilhaft sein könnten. Die Autoren führten eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Risperidon durch. Einbezogen wurden 101 Kinder und Jugendliche zwischen fünf und 17 Jahren (Durchschnittsalter 8,8 Jahre) mit autistischen Störungen, begleitet von schwerem aggressiven und selbstverletzendem Verhalten. Die Studiendauer betrug acht Wochen.

Insgesamt zeigte sich, dass in der Risperidon-Gruppe (n = 49, Dosis 0,5–3,5 mg/d) eine statistisch signifikante Reduktion des Scores „Reizbarkeit“ gegenüber der Placebo-Gruppe (n = 52 Kinder) gefunden wurde. Die Risperidon-Dosierung wurde am Körpergewicht orientiert. Ein Ansprechen wurde definiert an Hand einer spezifischen Checkliste (Aberrant Behavior Checklist) und der Clinical Global Impression-Skala (CGI). 69% der Patienten der Risperidon-Gruppe zeigten eine Besserung gegenüber 12% in der Placebo-Gruppe.

Als Nebenwirkungen fanden sich in der Verum-Gruppe eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 2,7 kg bei vermehrtem Appetit. Ferner traten Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel auf. Die Autoren fassen zusammen, dass Risperidon effizient und gut verträglich für die Behandlung von Kindern mit Autismus und schweren Verhaltensstörungen

sei und deutliche Vorteile gegenüber konventionellen Neuroleptika, wie zum Beispiel Haloperidol, aufweise, wobei Letzteres freilich mit den Daten dieser Studie nicht belegt werden kann.

Es besteht seit längerer Zeit die Tendenz, die Indikationsgebiete für moderne atypische Antipsychotika auszuweiten. Das bisherige Hauptindikationsgebiet (Behandlung von Schizophrenien) wurde und wird durch Studien, zum Beispiel bei Manien, gerontopsychiatrischen Patienten und auch im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie, ergänzt. Dies entspricht der klinischen Realität. Der Einsatz von Neuroleptika erfolgt in der Praxis nur zu einem geringen Teil mit der Indikation einer Schizophrenie. Die bisherige Datenlage, bezogen auf die Effizienz und Sicherheit von atypischen Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen, ist unbefriedigend. Problematisch ist, dass trotz klinischer Behand-

lungsnotwendigkeit häufig eine Zulassung für diese Indikation fehlt. Risperidon jedoch besitzt in Deutschland unter anderem auch die Zulassung für Kinder ab fünf Jahren mit Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst- und fremdaggressivem Verhalten oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich.

Die vorliegende Untersuchung an fünf renommierten amerikanischen Kliniken ist prinzipiell wichtig und begrüßenswert. Die Studie selbst weist jedoch gewisse methodische Problematiken auf. Bei der neurologischen Untersuchung einschließlich spezifischer Untersuchungen zur Erfassung von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen fanden die Ärzte keine Auffälligkeiten, die Eltern der Patienten in der Risperidon-Gruppe berichteten aber über Tremor (statistisch signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe) sowie auch über Dyskinesien und Rigor. Problematisch ist weiterhin, dass der Untersuchungszeitraum insgesamt nur acht Wochen betrug. Allerdings wurde bei den Patienten mit positivem Ergebnis die Studie bis zur Dauer von sechs Monaten fortgesetzt. Das potenzielle Risiko von Spätfolgen, zum Beispiel Spätdyskinesien, ist damit nur wenig einschätzbar. Die Studie umfasste ausschließlich Kinder mit einer autistischen Störung kombiniert mit schweren Verhaltensauffälligkeiten. Es bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse auch auf Kinder mit anderen Störungen übertragbar sind. Die Tagesdosis von Risperidon in der vorliegenden Studie entspricht im Wesentlichen der anderer Untersuchungen (2, 3), es konnte jedoch kein eindeutiger Wert einer minimalen effizienten Dosis ermittelt werden. Die Untersucher beschränkten sich auf spezifische Verhaltensstörungen und sahen – nach eigenen Angaben – keine Möglichkeit, ein valides Messinstrument zu finden, um den Schweregrad des Autismus zu beurteilen. Die Untersuchung zeigte, dass sich unter anderem die „Reizbarkeit“ besserte, nicht jedoch zum Beispiel der Skalen-Subscore „Sozialer Rückzug“. Die Frage, ob bei schweren Verhaltensstörungen eine pharmakolo-

gische und/oder eine verhaltenstherapeutische Therapie sinnvoll ist, bleibt unbeantwortet. Klinische Studien zur Wirksamkeit einer Verhaltenstherapie fehlen allerdings. Atypische Antipsychotika weisen gegenüber konventionellen Präparaten exzellente Vorteile auf, die Indikation muss aber auch für ein modernes Antipsychotikum gerade im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie weiterhin individuell und kritisch gestellt werden.

Literatur

1. McCracken J T, McGough J, Shah B et al.: Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347: 314–321.
2. Buitelaar J K: Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behaviour. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 19–26.
3. Buitelaar J K, van der Gaag R J, Cohen-Kettenis P et al.: A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 239–248.

*Dr. med. Detlef Degner,
Prof. Dr. med. Borwin Bandelow
Georg-August-Universität
Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Göttingen
ddegner@gwdg.de*

FAZIT

Risperidon war in einer doppelblinden Studie über acht Wochen bei Kindern mit Autismus und gleichzeitigen schweren Verhaltensauffälligkeiten effizient und abgesehen von einer deutlichen Gewichtszunahme relativ nebenwirkungsarm. Der Einsatz von Neuroleptika, zum Beispiel bei verhaltensauffälligen Kindern, bedarf aber weiterhin einer Einzelfallentscheidung und einer vorherigen subtilen differenzialdiagnostischen Abklärung. Falls neben einer (zusätzlichen) Verhaltenstherapie eine pharmakologische Intervention nötig ist, bietet Risperidon aber eine Alternative gegenüber klassischen Neuroleptika wie Haloperidol. Das Fehlen einer Langzeitstudie lässt noch keine abschließende Bewertung zu.

Oxaprozin (Danoprox®), ein neues (altes) NSAR

Oxaprozin (Danoprox®) ist ein weiteres, nichtselektives, nichtsteroidales Antiphlogistikum aus der Klasse der Propionsäurederivate. Es ist in den USA seit 1992 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) und Arthrose zugelassen und hat dort einen erheblichen Marktanteil. In Deutschland wird es seit August 2002 für die Therapie der chronischen Polyarthritiden, aktivierter Arthrosen, des Weichteilrheumatismus und des Morbus Bechterew angeboten.

Oxaprozin unterliegt einer ausgeprägten (> 99%) Plasmaproteinbindung und

einer sehr langen Eliminationshalbwertszeit von ca. 50 Stunden. Vom Hersteller besonders beworben wird die im Vergleich zur Serumkonzentration und zur Konzentration in der Synovialflüssigkeit höhere Konzentration des Wirkstoffs im Synovialgewebe (1), für deren klinische Relevanz allerdings Belege fehlen.

Die Wirksamkeit bei RA ist mit Acetylsalicylsäure (3.900 mg/d) (2) und Ibuprofen (1.200–1.800 mg/d) (3) vergleichbar. Für die Indikation Arthrose finden sich keine relevanten Vorteile gegenüber

Acetylsalicylsäure (2.600 bis 3.250 mg/d) (4) oder Piroxicam (20 mg/d) (5). Zur Beurteilung der Verträglichkeit stehen nur kleine klinische Vergleichsstudien mit NSAR zur Verfügung, die keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich gastrointestinaler Komplikationen im Vergleich mit Ibuprofen und Piroxicam zeigen. Dies deckt sich mit einer epidemiologischen Studie unter Beteiligung des Herstellers, die keine signifikanten Unterschiede gastrointestinaler Ereignisse im Vergleich zu Etodolac und Nabumeton zeigte (6). In einer großen epidemiologischen Untersuchung an 100.000 älteren Patienten in Pflegeeinrichtungen war Oxaprozin bei Frauen das am zweithäufigsten zur Krankenhausaufnahme wegen gastrointestinaler Ereignisse führende NSAR (6fache Risikoerhöhung), wobei 98% der Patienten sogar mit einer mittleren Dosierung von 600 mg eine geringere als die üblicherweise empfohlene Dosis eingenommen hatten (7). Das in der Produktinformation angegebene „besondere Sicherheitsprofil“ ist nicht belegt. Es gelten die für NSAR üblichen Kontraindikationen.

Mit Tagestherapiekosten von 1,04 € bis 1,22 € (1.200 mg) verteuert sich die Therapie durch Oxaprozin im Vergleich zu Ibuprofen (1.600 mg) um 50–100 %.

Literatur

1. Borenstein D: Synovial Tissue, Synovial Fluid, and Plasma Distribution of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications. *Am J Ther* 1995; 2: 978–83.
2. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 47–53.
3. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 59–65.
4. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 72–79.
5. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 80–85.
6. Simon L S, Zhao S Z, Arguelles L M et al.: Economic and gastrointestinal safety comparisons of etodolac, nabumetone, and oxaprozin from insurance claims data from patients with arthritis. *Clin Ther* 1998; 20:1218–1235.
7. Lapane K I, Spooner J J, Mucha L et al.: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal

hospitalizations among people living in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 577–584.

*PD Dr. med. Christian Meisel
Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Charité
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität
Berlin
Klinische Pharmakologie
christian.meisel@charite.de*

FAZIT

Das schon lange in den USA eingesetzte NSAR Oxaprozin wird jetzt auch in Deutschland angeboten. Relevante Vorteile gegenüber bisher bei uns gebräuchlichen Substanzen wie Ibuprofen, Diclofenac und Piroxicam sind nicht erkennbar. Bei derzeit fehlenden Belegen für eine überlegene Wirksamkeit oder Verträglichkeit raten wir von der Verordnung dieses auch noch teureren Präparates ab.

Olmesartan (Olmotec[®], Votum[®]), ein weiterer AT₁-Rezeptorblocker zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

Ergebnisse kürzlich publizierter, prospektiver, randomisierter Multizenterstudien belegen eine prognoseverbessernde Wirkung von AT₁-Rezeptorantagonisten in der Hypertoniebehandlung. Die LIFE-Studie zeigte einen Wirkungsvorteil eines Angiotensinrezeptorblockers gegenüber einem Betablocker (1). Die RENAAL- sowie die IRMA-2-Studie wiesen auf nephroprotektive Eigenschaften zweier Sartane bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie hin (2, 3). Auf der Grundlage dieser Studien wird die weitergehende Verordnung dieser Substanzen propagiert (4).

Vor diesem Hintergrund erfolgte im August 2002 die Einführung von Olmesar-

tanmedoxomil, das als nunmehr siebter (!) AT₁-Rezeptorblocker an dem wachsenden Markt der Antihypertonika vom Sartan-Typ teilhaben will (Tab. 1). Es wird in Deutschland unter den Handelsnamen Olmetec[®] und Votum[®] als Tabletten in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 40 mg angeboten. Die übliche antihypertensiv wirksame tägliche Dosis beträgt 10–20 mg (und kann bis auf max. 40 mg gesteigert werden). Die Tabletten werden einmal täglich eingenommen. Olmesartanmedoxomil ist ein „Prodrug“, das während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan gespalten wird. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 25%. Wie bei den anderen Substan-

zen aus der Sartan-Gruppe handelt es sich bei Olmesartan um einen nicht-peptidischen, selektiven Antagonisten von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor. Der aktive Metabolit Olmesartan wird unverändert sowohl hepatobiliär (ca. 60%) als auch renal (ca. 40%) ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 15 h. Mit erhöhten Plasmakonzentrationen ist bei Patienten mit Nierenfunktions- und Leberfunktionsstörungen zu rechnen. Aufgrund der geringen Erfahrungen wird daher die Anwendung von Olmesartan bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen. Wie die meisten AT₁-Antagonisten verursacht Olmesartan in thera-

peutischen Konzentrationen keine relevante Hemmung oder Induktion von P450-Isoenzymen. Olmesartan ist im Vergleich zu anderen AT₁-Rezeptorantagonisten bezüglich der Blutdrucksenkung equieffektiv. In einer randomisierten doppelblinden Vergleichsstudie senkte die Gabe von 20 mg Olmesartanmedoxomil den systolischen und den diastolischen Blutdruck signifikant stärker als die Vergleichssubstanzen Losartan (50 mg/Tag), Valsartan (80 mg/Tag) und Irbesartan (150 mg/Tag) (5). Die Vergleichssubstanzen wurden allerdings in Dosierungen angewandt, die der Initialdosis entsprechen, und es ist unklar, ob die Unterschiede bei optimaler Dosistitration erhalten bleiben. Das Nebenwirkungsprofil erscheint wie bei allen Sartanen günstig. In placebokontrollierten Monotherapiestudien wurde insbesondere Schwindel häufiger beobachtet als in der Placebogruppe (Inzidenz: Olmesartan 2,2% vs. Placebo 0,9%). Um das Nebenwirkungsprofil allerdings abschließend beurteilen zu können, sind Langzeitstudien notwendig. Die Therapiekosten liegen für Olmesartan mit 0,89 €/Tag niedriger als für die anderen AT₁-Rezeptorblocker (zwischen 1,01 und 1,11 €/Tag).

Literatur

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality

FAZIT

Olmesartanmedoxomil ist ein weiterer Vertreter der Klasse der AT₁-Rezeptorantagonisten, der keine erkennbaren Vorteile zu vorhandenen Präparaten dieser Gruppe bietet. Die im Vergleich zu anderen AT₁-Rezeptorantagonisten mäßig geringeren Tagestherapiekosten sind wohl als Anreiz gedacht, Olmesartan bevorzugt zu verschreiben. Für die meisten Patienten kommen ACE-Inhibitoren als therapeutische Alternative in Frage, deren Wirksamkeit auch in Hin-

blick auf die Minderung von Endorganschäden insgesamt besser dokumentiert ist und deren Tagestherapiekosten im Vergleich zu den AT₁-Rezeptorantagonisten um mehr als die Hälfte niedriger liegen. Im Übrigen hat die ALLHAT-Studie die vergleichbare, wenn nicht gar überlegene Wirksamkeit von Chlortalidon gegenüber anderen Antihypertensiva eindrucksvoll unter Beweis gestellt (s. a. AVP Seite 6 in diesem Heft).

lity in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.

2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–869.

3. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–878.

4. Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126 (Suppl. 4): 201–238.

5. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al.: Comparative efficacy of Olmesartan, Losartan, Valsartan, and Irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3: 283–291.

*Dr. med. Oliver Zolk
Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Zolk@pharmakologie.uni-erlangen.de*

Ich danke Herrn Apotheker F. Münzel und Herrn Prof. Dr. med. K. Brune für die Durchsicht des Manuskriptes.

Vergleich von Olmesartan mit bisher verfügbaren AT₁-Rezeptorantagonisten (Stand: März 2003)

	Candesartan-cilexetil*	Eprosartan*	Irbesartan*	Losartan-Kalium*	Telmisartan*	Valsartan*	Olmesartan-medoxomil
Handelsnamen	Atacand®, Blopress®	Teveten®	Aprovel®, Karvea®	Lorzaar®	Micardis®	Diovan®, Provas®	Olmetec®, Votum®
Aktiver Metabolit	ja (Candesartan)	nein	nein	ja (EXP 3174)	nein	nein	ja (Olmesartan)
Bioverfügbarkeit	15%	13–15%	60–80%	35%	30–60%	25%	26%
Haupteliminationsweg	renal (60%)	biliär (60%)	biliär (75%)	biliär (70%)	biliär (100%)	biliär (70%)	biliär (60%)
Halbwertszeit	9–12 h	5–9 h	11–15 h	6–9 h	24 h	9 h	15 h
Verfügbare Dosierungen	4, 8, 16 mg	600 mg	75, 150, 300 mg	12,5, 50, 100 mg	20, 40, 80 mg	80, 160 mg	10, 20, 40 mg
Empfohlene Startdosis	4 mg	600 mg	75–150 mg	50 mg; Herzinsuffizienz: 12,5 mg	40 mg	80 mg	10 mg
Tagestherapiekosten (approximativ)	1,05 EUR (8 mg tgl.)	1,01 EUR (600 mg tgl.)	1,10 EUR (150 mg tgl.)	1,09 EUR (50 mg tgl.)	1,11 EUR (40 mg tgl.)	1,09 EUR (80 mg tgl.)	0,89 EUR (20 mg tgl.)

*Auch als Kombinationspräparat mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid erhältlich.

Ezetimib (Ezetrol®), ein neuer Cholesterinsenker

Mit Ezetimib ist Ende 2002 ein Cholesterinsenker mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen worden. Die Breite der zugelassenen Indikationen ist erstaunlich (homo- und heterozygote familiäre sowie nicht-familiäre Hypercholesterinämien in Kombination mit Statinen, aber auch als Monotherapie; Sitosterinämie), denn es liegen keinerlei Studien mit relevanten Endpunkten vor, die eine Gleichwertigkeit zu der etablierten Statintherapie belegen.

Ezetimib wird nach enteraler Resorption in der Leber glucuronidiert, über die Galle ausgeschieden und hemmt in dieser Form am Bürstensaum des Dünndarms die Cholesterinresorption. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von 22 Stunden auf das Mehrfache verlängern.

Klinische Datenlage

Nur ein Teil der klinischen Untersuchungen mit Ezetimib ist vollständig veröffentlicht. Alle Daten stammen aus Kurzzeitstudien über zwei bis drei Monate als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit Statinen. Überprüft wurde die cholesterinsenkende Wirksamkeit (Veränderung des LDL-Cholesterins). Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten liegen nicht vor. Gepoolte Daten aus zwei Phase-II Studien zur Dosisfindung zeigen eine Senkung des LDL-Cholesterins um ca. 18% unter einer Monotherapie mit 10 mg Ezetemib (1). Diese Befunde konnten in zwei Phase-III-Studien (2) mit 827 beziehungsweise 892 Patienten reproduziert werden (Senkung des LDL-Cholesterins um 16,9 bzw. 17,7%). Ergänzt man eine Statintherapie mit 10 mg Ezetimib, so ist die LDL-Cholesterin senkende Wirkung (gegenüber den Werten unter reiner Statinbehandlung) im Vergleich zu Placebo um 21% stärker, allerdings waren die Statine bei einem Teil der Patienten in dieser Arbeit (3) unterdosiert. Eine Studie mit 50 Patienten mit

homozygoter familiärer Hypercholesterinämie weist ebenfalls einen additiven Effekt der Kombination nach (4): Das LDL-Cholesterin wurde mit einer hochdosierten Statinbehandlung plus Ezetimib von durchschnittlich 320 auf 260 mg/dl gesenkt. Ob der klinische Verlauf hierdurch beeinflussbar ist, bleibt unbekannt. Auf das HDL-Cholesterin hat Ezetimib keinen sicher positiven Effekt.

Die cholesterinsenkende Wirkung ist nach diesen Ergebnissen sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Statinen gesichert. Die Langzeitsicherheit bleibt jedoch aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar. In den Kurzzeitstudien fiel bei 5,9% der Patienten eine Transaminasenerhöhung unter Kombination mit Statinen auf. Diese Kombination ist bei Lebererkrankungen daher kontraindiziert. Rhabdomyolysen wurden durch die Kombination bisher nicht vermehrt gesehen.

Fehlende Langzeitdaten mit relevanten Endpunkten sind nicht nur ein Schönheitsfehler: Ergebnisse aus der Heart Protection Study (HPS) (5) weisen darauf hin, dass weder die Höhe des Ausgangscholesterins noch das Ausmaß der Lipidsenkung entscheidend für den gefäßprotektiven Effekt der Statine sind. Zielwerte für das LDL-Cholesterin werden hierdurch in Frage gestellt. Die Befunde kommen nicht überraschend: Für Statine werden seit langem vielfältige Cholesterin-unabhängige Effekte auf Gerinnung, Endothelfunktion und entzündliche Vorgänge in atherosklerotischen Plaques diskutiert, die auch nach den Daten der HPS mitentscheidend für den Gesamtnutzen zu sein scheinen (6–9). Zwischen den Statinen bestehen bezüglich dieser Effekte deutliche Unterschiede. Vor diesem Hintergrund und den Erfahrungen mit Cerivastatin (Lipobay®) wird deutlich, dass bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nur solche Wirkstoffe angewandt werden sollten, für die ein klinisch relevan-

ter Nutzen in methodisch gut durchgeführten Outcome-Studien nachgewiesen wurde. Dies ist für Ezetimib in keiner der zugelassenen Indikationen der Fall.

Kosten

Die monatlichen Therapiekosten liegen um 55,00 €. Zu beachten bleibt, dass die Kosten von Ezetimib in der Regel zu den Kosten eines Statins hinzuzurechnen sind.

Hinweis

Das Literaturverzeichnis kann auf der Homepage der AkdÄ unter www.akdae.de abgerufen werden.

*Dr. med. Andreas von Maxen
Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Straße
Institut für Klinische Pharmakologie
Bremen
a.maxen@klinpharm-bremen.de*

FAZIT

Ezetimib stellt keine Alternative zu einer Behandlung mit Statinen bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie dar. Auch die Kombination kann zur Zeit aufgrund fehlender Langzeitdaten und den Ergebnissen der Heart Protection Study nicht empfohlen werden.

Eine Nischenindikation könnte die Behandlung der schweren familiären Hypercholesterinämie darstellen, auch wenn der Stellenwert durch entsprechende Endpunktstudien erst noch gesichert werden muss.

Ist der Extrakt von Weißdorn (*Crataegus*) doch wirksam zur Behandlung der Herzinsuffizienz?

Zu diesem Thema wurde vor kurzem eine Arbeit veröffentlicht (1). Hier wurde die Belastbarkeit (Fahrradergometrie) und subjektive Symptomatik vor und 16 Wochen nach einer Behandlung mit 900 mg oder 1.800 mg des standardisierten Weißdorn-Extraktes im Vergleich zu Placebo randomisiert, doppelblind und multizentrisch untersucht. Es wurden nur Patienten der Stufe NYHA III eingeschlossen. Als statistisch signifikantes Ergebnis wird dargestellt, dass die Belastbarkeit unter 1.800 mg nach 16 Wochen im Vergleich zu Placebo zunahm, nicht jedoch nach acht Wochen. Die Belastbarkeit unter 900 mg war nicht signifikant besser. Die subjektive Symptomatik besserte sich signifikant sowohl unter 900 als auch unter 1.800 mg.

Die Nebenwirkungsrate war sehr niedrig. Über Schwindel wurde sogar unter Verum seltener geklagt (etwa 3%) als untere Placebo (10%). Es wird von den Autoren daher daran gedacht, eine Schwindelsymptomatik nicht als eine Nebenwirkung, sondern als eine Indikation zur Behandlung zu betrachten.

Es gibt dazu mehrere kritische Anmerkungen:

1. Die Patienten durften außer dem Versuchspräparat und einem Diuretikum während der Behandlungsphase weder ACE-Hemmer, noch Beta-Blocker, noch Digitalis erhalten, Medikamente, die nachweislich wirksam sind und in allen Leitlinien empfohlen werden. Schon alleine deswegen hätte unseres Erachtens keine Ethikkommission der Studie zustimmen dürfen.
2. Echokardiographische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt, weder um Art und Schweregrad der Erkrankung zu definieren, noch um das Ergebnis der Therapie zu quantifizieren. Damit fehlt das wichtigste Diagnostikum der Herzinsuffizienz. Es

werden dagegen die Belastbarkeit (ohne Messen der Sauerstoffaufnahme (!)) und die subjektive Symptomatik als viel weichere Endpunkte angenommen. So kann es leichter wegen der großen Streuung zufällig zu statistisch signifikanten Ergebnissen kommen.

3. Präzise Angaben zur Methodik der Randomisation und Verblindung fehlen, und die Herstellerfirma unterstützte die Untersuchung, zum Beispiel auch durch die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse.
4. Bleibt uns die verwunderte Feststellung, dass eine hochrangige englischsprachige Fachzeitschrift das Manuskript zum Abdruck angenommen hat.

In der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kreislauforschung und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind *Crataegus*präparate erwähnt, werden aber nicht empfohlen. Es wird zurzeit eine neue, große, randomisierte Studie (2) durchgeführt, in der 2.300 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht werden, die sowohl die Standardtherapie erhalten als auch zusätzlich entweder *Crataegus*extrakt oder Placebo. Endpunkte der Untersuchung sind Herztod, Herzinfarkt, Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz, Belastbarkeit, echokardiographische Parameter und Lebensqualität. Erst wenn diese neue Studie ein überzeugend positives Ergebnis haben sollte, müssen wir vielleicht umdenken.

Literatur

1. Tauchert M: Efficacy and safety of *crataegus* extract WS 2442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 910–915.

2. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T et al.: Survival and prognosis: investigation of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) – rationale, study design and study protocol. *Eur J Heart Fail* 2000; 4: 431–437.

*Prof. Dr. med. W. Thimme, Berlin
wthimme@zedat.fu-berlin.de*

FAZIT

Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand können *Crataegus*präparate nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz empfohlen werden, zumal es zuverlässig wirksame und preiswertere Alternativen gibt.

Wechselwirkung zwischen Methadon und Johanniskraut

Johanniskrautextrakte sind Antidepressiva, die auch in Deutschland rezeptfrei erhältlich sind. Die Induktion von Cytochrom P450 (CYP3A4) und/oder P-Glykoprotein durch Johanniskraut kann zur schnelleren Eliminierung und damit Wirkungsabschwächung anderer Medikamente führen (1). Methadon – ein zur Substitutionsbehandlung von Opiatabhängigen verwendetes Medikament – ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein. In einer kleinen, prospektiven Studie wurde jetzt die Wechselwirkung von Johanniskraut auf die Plasmakonzentration von Methadon untersucht (2). Vier Patienten unter laufender Substitutionstherapie mit Methadon erhielten mehrere Wochen lang zusätzlich täglich 900 mg Johanniskrautextrakt. In

allen vier Fällen kam es darunter zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Methadon um etwa 50 %. Bei zwei Patienten traten Entzugssymptome auf.

Literatur:

1. Schroeder C, Jordan J: Vorsicht vor Arzneimittelwechselwirkungen nach Johanniskraut. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002; 2: 15.
2. Eich-Höchli D, Oplinger R, Golay KP et al.: Methadone maintenance treatment and St. John's Wort. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 1–3.

*Dr. med. Christoph Schroeder
Priv. Doz. Dr. med. Jens Jordan*

*Humboldt Universität
Franz-Volhard-Klinik, Medizinische
Fakultät der Charité, Campus Buch
Zentrum für Herz-Kreislaufforschung
Berlin
jordan@fvk-berlin.de*

FAZIT

Bei Patienten, die mit Methadon substituiert werden, muss an eine Wirkungsabschwächung durch Johanniskraut gedacht werden. Über weitere mögliche Interaktionen mit CYP3A4 informieren die „Arzneiverordnungen“, 20. Auflage, Tab. 62.1, herausgegeben von der AkdÄ.

Durch Gabapentin (Neurontin®) hervorgerufene Cholestase

Hepatische UAW des Antiepileptikums Gabapentin scheinen selten zu sein. Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ) befinden sich 122 Fallberichte über UAW dieser Substanz (Stand vom März 2003). Bei neun Fällen beziehen sie sich auf hepatische Nebenwirkungen. Vier Fälle sind so gelagert, dass von einer Cholestase ausgegangen werden kann. In den anderen fünf Fällen ist mehr allgemein von einem Leberzellschaden oder einer Hepatitis die Rede.

Es wird nun in der Literatur (1) über einen Patienten berichtet, der in der Indikation „schmerzhafte periphere diabetische Neuropathie“ Gabapentin erhalten hatte. Die Dosis betrug am ersten Tag 300 mg 1 x täglich, am zweiten Tag 300 mg 2 x täglich und am dritten sowie an den folgenden Tagen 300 mg 3 x täglich. Der Patient erhielt gleich-

zeitig Metformin, Amitriptylin und Dihydrocodein sowie Ramipril. Alle vier Begleitmedikamente hatte er bereits über zwölf Monate erhalten. Zwei Wochen nach der Gabe von Gabapentin entwickelte der Patient eine Cholestase: Er bekam einen Ikterus, dunklen Urin, entfärbten Stuhl, allgemeine Müdigkeit und ein Druckgefühl im Oberbauch. Die Leberwerte betragen GOT 104 U/l (normal 10–40 U/l), Bilirubin 199 µmol/l (5–20 µmol/l), alkalische Phosphatase 210 U/l (25–115 U/l), Gamma-GT 839 U/l (< 85 U/l). Durch weitere serologische Untersuchungen konnte eine Hepatitis A, B und C sowie eine Autoimmun-Hepatitis ausgeschlossen werden. Blutbild, Nierenwerte und Leber-Sonographie waren normal. Nach dem Absetzen von Gabapentin fielen die Werte prompt. Eine Leberbiopsie zeigte bei normaler Leber-Architektur eine Cholestase.

Die Fachinformation für Neurontin® erwähnt erhöhte Leberenzymwerte, jedoch wird der Zusatz gebracht: „... in Kombination mit anderen Antiepileptika“. In keinem der neun in unserer Datenbank gefundenen Fälle wurde gleichzeitig ein anderes Antiepileptikum verordnet.

Literatur

1. Richardson CE, Williams DW, Kingham JG: Gabapentin induced cholestasis. *BMJ* 2002; 325: 635. Hö

Schwere Myalgie infolge Interaktion von Pantoprazol und Methotrexat

guter Teil der hohen Abbruchrate bei einer Methotrexat-Therapie (um 30%) durch Interaktionen erklärt.

Es wird über einen 59-jährigen Patienten mit einem kutanen T-Zell-Lymphom berichtet, der eine niedrig dosierte Methotrexat-Puls-Therapie (15 mg intramuskulär, 1 x pro Woche) erhielt. Wegen eines Barrett-Ösophagus erhielt er zusätzlich täglich 20 mg Pantoprazol. Es kam zu schweren generalisierten Myalgien und Knochenschmerzen. Der Patient war für mehrere Tage immobilisiert. Mit seiner

Zustimmung wurde ein Reexpositionsversuch durchgeführt und dabei die Konzentration von Methotrexat und dem Metaboliten 7-Hydroxy-Methotrexat bestimmt. Es zeigte sich, dass der Methotrexatspiegel durch Pantoprazol nicht beeinflusst wird, sich aber der Spiegel des Metaboliten verdoppelte. Die Muskel- und Knochenschmerzen traten erneut auf. Die Autoren vermuten, dass sich ein

Literatur

Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J et al.: Drug points: Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. Brit Med J 2002; 324:1497. Hö

Anaphylaktische Reaktion auf COX-2-Hemmer

Es wird über einen 63-jährigen Patienten berichtet, der nach Diclofenac, das er wegen einer Osteoarthritis erhalten hatte, eine schwere anaphylaktische Reaktion entwickelte. Da diese nicht gleich auf Diclofenac bezogen wurde, bekam der Patient ein zweites Mal Diclofenac, und es entwickelte sich wiederum eine anaphylaktische Reaktion, die lebensbedrohlich war. Da er weiterhin über die arthritischen Schmerzen klagte, bekam er

12,5 mg Rofecoxib (Vioxx®). 40 min später erlitt der Patient erneut eine schwere anaphylaktische Reaktion, die mit intensivmedizinischen Mitteln aufgefangen werden konnte.

Bei der Verordnung von COX-2-Hemmern ist bei Patienten, die auf Cyclooxygenase 1-Inhibitoren mit Überempfindlichkeitsreaktionen reagiert haben, Vorsicht geboten.

Literatur

Schellenberg RR, Isserow SH: Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. N Engl J Med 2001; 345, 25: 1856. Hö

Zitate

Arthroskopische Eingriffe bei Osteoarthritis des Knies bringen nichts

Ein interessantes Beispiel dafür, dass nicht allein im Bereich der Arzneimitteltherapie, sondern auch in anderen medizinischen Gebieten nur randomisierte, placebokontrollierte Studien Klarheit bringen, zeigt die Arbeit von Moseley et al.

Die Autoren untersuchten 180 Patienten mit einer Gonarthrose und ordneten sie randomisiert drei Gruppen zu: Arthros-

kopisches Débridement, arthroskopische Lavage und Scheineingriff. Die Ärzte, die den Ausgang der Therapie beurteilen sollten, waren nicht über die Art des Eingriffs informiert. Es zeigte sich, dass nach keinem der möglichen Endpunkte, die Schmerzen und die Funktion eingeschlossen, ein Vorteil zu erkennen war. Keine der beiden Behandlungsmethoden war besser als die „Scheinooperation“.

Literatur

Moseley J B, O'Malley K, Petersen N J et al.: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2002; 347: 81–88. Hö

Zur Behandlung des Raynaud-Phänomens

Im Rahmen eines Überblicks („Clinical Practice“) wird im New English Journal of Medicine eine ausführliche Darstellung zum Raynaud-Phänomen (RP) gegeben, das bei etwa 3 bis 5% der Bevölkerung vorkommt (1). Das RP kann primär und sekundär sein. Zum Ausschluss eines sekundären RP, zum Beispiel bei Sklerodermie, systemischem Lupus erythematoses (SLE), Kryoglobulinämie u. a., werden Hinweise gegeben. Bei primärem RP steht der Schutz vor Kälteeinwirkungen im Vordergrund, also warme Kleidung am gesamten Körper und warme Handschuhe.

Es liegt lediglich eine placebokontrollierte Langzeitstudie zur medikamentösen Therapie vor, bei der retardiertes Nifedipin (30–60 mg täglich) eingesetzt wurde. Hier konnte eine 66-prozentige Reduktion der Attacken gezeigt werden. In anderen weniger systematischen Untersuchungen mit anderen Calciumantagonisten (Isradipin, Amlodipin, Felodipin, Nifedipin) wurde ungefähr eine 50-prozentige Re-

duktion der Attacken sowie deren Schwere gesehen. Weiterhin wurden α_1 -Rezeptorenblocker untersucht. Hier konnte eine Überlegenheit von Prazosin gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

In einer Studie bei Patienten mit sekundärem RP (bei Sklerodermie) war Losartan wirksamer als retardiertes Nifedipin. Der Autor der Übersicht empfiehlt den Beginn mit 30 mg retardiertem Nifedipin (zum Beispiel Adalat® retard) oder 5 mg Amlodipin (Norvasc®)/Tag.

Auf die in Deutschland gerne und wohl auch mit Erfolg angewandte Therapie mit Nitroglycerinsalbe geht der Autor nicht ein. Es fehlen hierzu wohl auch kontrollierte Studien.

Literatur

1. Wigley, F M: Clinical Practice. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 2002; 347: 1001–1008. Hö

FAZIT

Beim Raynaud-Phänomen (RP) muss zunächst festgestellt werden, ob es sich um ein primäres und nicht um ein sekundäres RP handelt. Liegt ein primäres RP vor, müssen die physikalischen Möglichkeiten (warme Kleidung) ausgeschöpft werden. Danach sollte ein Versuch mit retardierten Nifedipin-Präparaten oder Amlodipin unternommen werden. Ist wegen Zweiterkrankungen eine Behandlung mit α_1 -Rezeptorenblockern oder Sartanen erforderlich, kann zum Beispiel unter Tamsulosin oder Losartan eine Besserung eintreten.

Rituximab (MabThera®) bei idiopathischer membranöser Glomerulonephritis

Eine Gruppe italienischer Autoren berichtet über einen erstaunlich günstigen Verlauf bei dieser Erkrankung unter der Gabe des monoklonalen Antikörpers von Rituximab, 375 mg/m² Körperoberfläche alle vier Wochen für insgesamt 20 Wochen. Bei allen acht Patienten nahm die Eiweißausscheidung zum Zeitpunkt vierte und 20. Woche deutlich ab, und das Plasmaalbumin stieg. Diese Entwicklung war eng korreliert zur Abnahme zirkulierender CD 20-positiver B-Lymphozyten. Alle Patienten hatten die Erkrankung schon längere Zeit (MW 29,7 Monate) ohne Remission. Bei allen acht Kranken war die Diagnose bioptisch gesichert. Wegen der lang anhaltenden Krankheitsdauer gehen die Autoren

davon aus, dass die von ihnen beobachtete Besserung keine spontane Remission sein konnte. Ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten nur im Zusammenhang mit der ersten Infusion auf (zum Beispiel Schüttelfrost bei einem Patient, Exanthem und Laryngospasmus bei zwei Patienten, jeweils vorübergehend und nur bei der Gabe). Die Autoren vertreten die Auffassung, dass Rituximab in dieser Indikation den Glukokortikoiden, den alkylierenden Immunsuppressiva und dem Ciclosporin bei einer Nutzen-Risiko-Analyse überlegen ist.

Wir geben diese Beobachtung trotz ihrer geringen Fallzahl und des Fehlens einer

Placebokontrolle wieder, da systematische Arbeiten zu diesem seltenen Krankheitsbild kaum vorliegen. Natürlich ist anzufügen, dass Rituximab keine Zulassung für die genannte Indikation hat.

Literatur

Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al.: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet 2002; 360: 923–924. Hö

Fortbestehen eines MALT-Lymphom des Magens nach *Helicobacter pylori*-Eradikation

Im Rahmen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* (Hp) kann sich eine lymphoide Hyperplasie in der Magenschleimhaut entwickeln, die in ein MALT-Lymphom des Magens übergehen kann. Die Eradikationstherapie gilt heute für das auf die Schleimhaut begrenzte MALT-Lymphom des Magens (Ann Arbor IE) als initiale Therapie der Wahl und führt bei ca. 80 % der Patienten zur kompletten Remission.

Fischbach et al. beobachteten sieben Patienten über eine mittlere Dauer von 34 Monaten, die nach einer erfolgreichen Eradikationstherapie eines MALT-Lymphoms des Magens (Stadium I) keine Regression des Lymphoms zeigten. Diese Patienten lehnten eine weiterführende onkologische Therapie (Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie)

ab, stimmten jedoch einer dreimonatigen klinischen und endoskopischen Verlaufskontrolle zu. Bei diesen Patienten zeigte sich in der nahezu dreijährigen Verlaufsbeobachtung keine Progression des malignen Lymphoms. Dies ist trotz der kleinen Zahl der Patienten eine interessante Mitteilung, die allerdings weiterer Abklärung bedarf. Die Beobachtung sollte dazu veranlassen, neue Studien zu konzipieren. Dabei sollte bei Patienten, die auf eine Eradikationsbehandlung nicht angesprochen haben, prospektiv die weiterführende onkologische Therapie mit einer abwartenden Haltung verglichen werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollte jedoch außerhalb von klinischen Studien Patienten mit MALT-Lymphom des Ma-

gens ohne Lymphknotenbefall, die unter einer Eradikationstherapie keine Regression zeigen, eine weitergehende onkologische Therapie angeboten werden.

Literatur

Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostik P et al.: Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 2002; 360: 547–548.

*Prof. Dr. med. K. H. Holtermüller
St. Markus-Krankenhaus
I. Medizinische Klinik
Frankfurt
med1.mk@diakonie-kliniken.de*

Die „Pille danach“ (Notfallkontrazeption)

Wer bei einem seiner gelegentlichen Kinobesuche hin und wieder zu spät gekommen ist, hat in dieser Zeit außer Reklame für die eine oder andere Zigarettensmarke nichts Aufregendes versäumt, zumindest keinen Hinweis auf die so genannte „Pille danach“. Obwohl Zeit und Ort sicherlich angebracht wären, denn Aufklärung tut bitter Not. Wie Not das tut, war unlängst zu erfahren, als in Günther Jauchs Ratesendung weder die Kandidatin noch das danach befragte Publikum und auch nicht die befreundete Zahnärztin sagen konnten, ob ein „antikonzepzionelles Mittel“ zur Malaria-prophylaxe, zur Kariesverhütung, zur Tetanusprophylaxe oder zur Empfängnisverhütung dienen könnte.

In einer überaus umfangreichen Übersichtsarbeit wenden sich Grimes et al. allen Problemen zu, die einem bei dem Stichwort „Pille danach“ in den Sinn kommen können. Dass man den Möglichkeiten einer individuellen Familien-

planung durch die „Pille“ auch heute noch oder vielleicht schon wieder gleichgültig gegenübersteht, muss uns zu denken geben. Denn jeder Schwangerschaftsabbruch ist ein Abbruch zu viel. Und gerade darum sollten wir daran erinnern, dass in einer Welt, die ständig nach weiterer Liberalisierung drängt, postkoital angewandte Sexualsteroiden in diesem Sinne präventiv wirken können.

Obwohl die Wirkungsmechanismen einer postkoitalen Gabe von Levonorgestrel oder von Levonorgestrel plus Ethinylestradiol bislang nicht vollständig geklärt sind, handelt es sich doch zunächst einmal um eine Störung in der Zyklussynchronisation, wobei Ovulationshemmung oder Ovulationsverzögerung, Veränderungen in der Endometriumentwicklung oder in der Zusammensetzung des Zervikalschleims neben einer direkten Hemmung der Befruchtung ursächlich von Bedeutung sind. Sowohl die gemeinsame Gabe von syn-

thetischen Östrogenen und Gestagenen als auch die alleinige Gabe von Levonorgestrel bieten sich zur medikamentösen Notfallkontrazeption gleichermaßen gut an. Zwischen 1 % und 3 % sollen bei Anwendung dieser Methode nach stabilen Schätzungen die Schwangerschaftsraten liegen. Frauen, die sich trotz alledem dann doch noch dafür entscheiden, das Kind auszutragen, können das ohne Gefahr für den Embryo tun.

Dass die Medikation für die Patientin und den eventuell überlebenden Embryo gut verträglich ist, sollte man der jungen Frau gegenüber stets betonen, wobei die reine Gestagenapplikation aus dieser Sicht Vorteile besitzt. Auch sollte der Hinweis nicht fehlen, dass die Fertilität durch die Einnahme dieser Präparate nur für kurze Zeit beeinträchtigt werden kann. Für den weiteren Verlauf des gleichen Zyklus jedoch besteht kein Schutz mehr.

Dass die Verordnung von synthetischen Sexualsteroiden eine ärztliche Handlung sein und bleiben sollte, versteht sich von selbst. Gegen eine zu unterschiedlichen Zeiten von politischer Warte aus vorgebrachte völlige Freigabe hormonaler Kontrazeptiva sprechen nach wie vor gute medizinische Gründe.

Literatur

Grimes A D, Raymond E G: Emergency contraception. *Ann Intern Med* 2002; 137: 180–189.

Prof. Dr. med. G. Klinger, Jena

FAZIT

Synthetische Sexualsteroidoide zur oralen Notfallkontrazeption stellen eine risikoarme sowie zuverlässige Möglichkeit dar, ungewollte Schwangerschaften unmittelbar postkoital zu verhindern. So verordnet man beispielsweise Duofem® (bis zu 72 Stunden p.c.) zwei Tabletten zu 750 µg Levonorgestrel oder Tetrygon® (bis zu 48 Stunden p.c.) vier Dragées zu 250 µg Levonorgestrel und 50 µg Ethinylestradiol. Risiken für eine

bereits bestehende Schwangerschaft sind nicht zu befürchten, ein Abort wird durch die Medikation nicht induziert. Die nach wie vor hohe Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen könnte auf diese Weise verringert werden. Die Bereitschaft von Ärztinnen und Ärzten im stationären oder ambulanten Nacht- und Notdienst, diese Verordnung vorzunehmen, sollte vorausgesetzt werden dürfen.

Orale Behandlung der Thalassaemia major

Während die Thalassaemia minor keinerlei Behandlung bedarf (auf keinen Fall Eisen geben!), braucht der an Thalassaemia major leidende Patient wiederholte Transfusionen, wenn es nicht gelingt, ihm durch eine frühzeitige allogene Knochenmark-Transplantation von HLA-identischen Geschwistern zu helfen. Diese Transfusionen führen zur Eisenüberladung, die bisher mit Deferoxamin i.v. (Desferal®) behandelt wurde. Englische Autoren zeigten nun, dass die orale Behandlung mit Deferipron (Ferriprox®) effektiver ist. Sie konnten dies

nachweisen, indem sie die myokardiale Eisenkonzentration durch eine besondere Magnetresonanztchnik bestimmten.

Interessant dürfte in diesem Zusammenhang sein, dass im griechischen Teil Zyperns bei allen Brautpaaren untersucht wird, ob eine Thalassaemia minor vorliegt. Wenn dies der Fall ist, wird ihnen angeraten, pränatal feststellen zu lassen, ob ihr Kind eventuell eine Thalassaemia major hat. Ist dies der Fall, wird die Schwangerschaft abgebrochen, wenn das Paar zustimmt. Dieses Vorgehen

wird vom griechisch-orthodoxen Klerus ausdrücklich gebilligt.

Literatur

Anderson L J, Wonke B, Prescott E et al.: Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360: 516–520. Hö



Johannes M. Schröder / Heribert Düppenbecker /
Bruno Müller-Oerlinghausen / F. Scheler
**Die Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart**
Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am
26./27. April 1952 in Göttingen
Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2002
144 Seiten mit ca. 60 Abbildungen, s/w, 22,4×19,5 cm,
broschiert EUR 29,95 / SFr 48,— ISBN 3-7691-0429-3

Bestellungen richten Sie bitte an die Geschäftsstelle der AkdÄ
Postfach 41 01 25
50861 Köln
Telefon 0221/4004-528
Fax 0221/4004-539

Zur Behandlung mit Statinen: Risiken und Kontrollen

Ein kritischer Leser stellte uns zu unserem Artikel in AVP 1/2002 „Bisher Cerivastatin (Lipobay®) – was nun?“ einige Fragen, deren Beantwortung wohl auch heute noch nach der Marktrücknahme von Lipobay® interessiert, da sie für alle Statine gilt.

1. Wie oft tritt ein möglicher CK-Anstieg in der ersten Behandlungswoche und wie oft tritt er später auf?

Die Angaben über das Auftreten eines CK-Anstiegs schwanken zwischen 0,1% und 10%. Der Anstieg kann sehr früh, das heißt innerhalb von wenigen Tagen nach Beginn der Therapie mit Statinen eintreten, meist jedoch innerhalb des ersten Monats. Es sind aber auch Einzelfälle berichtet, in denen der CK-Anstieg sogar noch nach sechs Monaten beim gleichen Statin auftrat (1).

2. Um welchen Faktor steigt die Therapiesicherheit, wenn in der ersten Woche kein CK-Anstieg zu verzeichnen ist?

Wenn in der ersten Woche kein CK-Anstieg erfolgt, erhöht sich die Wahr-

scheinlichkeit, dass kein CK-Anstieg auftritt. Da jedoch keine systematischen Messungen der CK vorliegen, ist es nicht möglich, einen Faktor bezüglich der Therapiesicherheit anzugeben.

3. Vorausgesetzt es handelt sich um einen asymptomatischen Anstieg: Welcher Anstieg sollte zum Therapieabbruch führen?

Die Herstellerfirmen empfehlen bei einer Erhöhung des CK-Wertes um das Zehnfache des Normwertes das Absetzen des Medikamentes.

4. Wie lässt sich die Empfehlung, die CK vor der Therapie mit Statinen und eine Woche nach Therapiebeginn zu bestimmen, begründen?

CK-Erhöhungen können außer bei der Therapie mit Statinen auch bei körperlichen Anstrengungen (häufigste Ursache), bei Traumen, Myositiden, Krampfanfällen, entzündlichen Herzerkrankungen, Hypothyreosen, malignen Tumoren und nicht-muskulärem Gewebsuntergang auftreten. Ein Vorwert ist

deshalb zur weiteren Beurteilung eines erhöhten CK-Wertes notwendig. Da CK-Erhöhungen bereits in der ersten Woche nach Therapiebeginn auftreten können, ist eine frühe Bestimmung zu empfehlen.

Insgesamt handelt es sich bei den Statinen um gut verträgliche Medikamente, sodass die hier aufgeführten Maßnahmen Ausdruck ganz besonderer Vorsicht sind.

Literatur

1. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA: Muscular side effects of statins. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 40: 163–171.

*Prof. Dr. med. Konrad Wink,
Gengenbach
KWink@t-online.de*

Leseranfrage eines praktischen Arztes

Soll man die **Pertussis-Impfung bei Erwachsenen auffrischen**? Man liest ja, dass die Häufigkeit von Keuchhusten wieder epidemische Ausmaße angenommen hat und dass nahezu die Hälfte der Erkrankten älter als 25 Jahre ist. Das Robert-Koch-Institut empfiehlt deshalb eine 5. Pertussis-Impfung zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr.

Ist es angesichts dieser Lage sinnvoll, bei Erwachsenen statt den bisher verwendeten Kombinations-Impfstoff Tetanus/Diphtherie nunmehr grundsätzlich durch den Kombi-Impfstoff Tetanus/Diphtherie/azelluläre Pertussis zu ersetzen? Dieser Kombi-Impfstoff kostet allerdings ca. 22 €, der DT-Impfstoff nur 6 €.

Antwort

Nach derzeitigen Erkenntnissen liegt die Häufigkeit von bronchopulmonalen Erkrankungen, hervorgerufen durch Bordetella pertussis, bei Erwachsenen, d.h. insbesondere bei älteren Patienten, zwischen 25 und 30%. Diese Menschen können auch Pertussis-Infektionsquelle für Kinder, insbesondere für Ungeimpfte, sein.

Die Empfehlung des Robert-Koch-Institutes, eine 5. Pertussis-Impfung zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr durchzuführen, ist sinnvoll, da dadurch der Impfschutz insgesamt über viele Jahre anhalten dürfte.

Es ist darüber hinaus sinnvoll, bei Erwachsenen, die keine 5. Impfung erhal-

ten haben, deren Grundimmunisierung Jahrzehnte zurückliegt, ebenfalls eine weitere Pertussis-Impfung vorzunehmen. Am besten geschieht dies natürlich durch den Kombi-Impfstoff Tetanus/Diphtherie/azelluläre Pertussis. Leider kann man auf die Preisgestaltung dieser Impfstoffe keinen Einfluss nehmen.

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

Zur Therapie der lateralen Epicondylitis: Corticosteroid-Injektionen, Physiotherapie oder Abwarten?

Niederländische Autoren ordneten 185 Patienten drei Therapiemöglichkeiten zu. Die erste bestand aus der lokalen Infiltration von 1 ml Triamcinolon (10 mg/ml) mit Lidocain 2%ig, was maximal zweimal wiederholt wurde. Die Physiotherapie setzte sich zusammen aus neun Behandlungen mit gepulstem Ultraschall, tiefen Druckmassagen und einem Übungsprogramm über sechs Wochen. Dieses bestand aus langsam zunehmenden Dehn- und Streckübungen des Unterarms und des Handgelenkes. Die Krankengymnastinnen wurden speziell geschult, die Patienten zu häuslicher Weiterführung der Übungen angehalten. Die Patienten der dritten Gruppe wurden nicht therapiert.

Es zeigte sich, dass zum Erzielen kurzfristiger Erfolge die Triamcinolon-Injektionen die bei weitem beste Methode war. Dieser sehr deutliche Vorteil schwand allerdings bei Langzeitbeobachtung, so etwa ab der 12. Woche. Die höchste Wahrscheinlichkeit, dass nach sechs Monaten die Entzündung weitgehend behoben war, ergab sich bei der Physiotherapie, doch waren die Unterschiede gegenüber der abwartenden Haltung gering, sodass sich die Frage stellt, ob der Aufwand der Physiotherapie lohnt. Fest steht, dass für den raschen Erfolg die (bekanntlich nicht gerade risikoarme) Triamcinolon-Injektion der sicherste Weg ist.

Literatur

1. Smidt N et al.: Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 657–662. Hö

Carbamazepin erhöht das Lipoprotein(a)

Unter der Therapie mit Antiepileptika werden häufig Störungen des Lipoproteinstoffwechsels beobachtet, deren genaue Ursache nicht bekannt ist. Insbesondere unter Carbamazepin (CBZ), das als Therapie erster Wahl bei fokalen Epilepsien gilt, kann das LDL-Cholesterin ansteigen; die Veränderungen des HDL-Cholesterins sind nicht einheitlich. Auch ist nicht völlig ausgeschlossen, dass die Epilepsie selbst die Serumlipide verändert.

Erstmals wurde jetzt unter Carbamazepin ein Anstieg des Lipoprotein(a) [Lp(a)] beschrieben (1), das bei erhöhten Werten als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gewertet wird. In einer prospektiven Studie an 20 normocholes-

terolämischen männlichen Freiwilligen, die über durchschnittlich zehn Wochen mit CBZ behandelt wurden, stieg das Lp(a) im Median um 19,5% an (95% Vertrauensintervall + 8 bis + 52%, $p < 0,001$). Bei 16 Probanden stieg das Lp(a), bei zwei fiel es und bei zwei blieben die Werte unverändert. Gesamtcholesterin, LDL-C und Triglyzeride stiegen ebenfalls signifikant an. Die Veränderungen könnten mit den Enzym-induzierenden Eigenschaften von CBZ zusammenhängen, aber auch andere Erklärungen sind denkbar.

Die Autoren weisen darauf hin, dass CBZ außer bei Epilepsie häufig bei diabetischen Patienten zur adjuvanten Therapie der neuropathischen Schmerzen ein-

gesetzt wird. Diese Patienten haben ohnehin ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dieses Risiko könnte zusätzlich dadurch gesteigert werden, dass CBZ über einen Folsäureantagonismus das Homocystein erhöht.

Literatur

1. Brämwig S, Sudhop T, Lüers C et al.: Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003; 457–460.

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