



In dieser Ausgabe ...

... Beiträge zur Therapie der Otitis media und über das Serotonin-Syndrom ...

... eine pharmakologische Datenübersicht zu HMG-CoA-Reduktasehemmern ...

... und im Preisvergleich: Amoxicillin und Doxycyclin.



Impressum

Redaktion:

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

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsitzender:

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Geschäftsführer: Dr. med. K.-H. Munter

Postfach 41 01 25, 50861 Köln,

Telefon: 02 21 / 40 04 -521/-525

Telefax: 02 21 / 40 04 -539

e-mail: akdae@t-online.de

ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Aachener Str. 6, 40223 Düsseldorf,

Telefon: 02 11 / 905 35 86, Telefax: 02 11 / 905 36 36

Druck: W.A. Meinke, Düsseldorf

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 Ausgaben AVP einschl. 4 Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt DM 58,- (für Studenten/AiP: DM 35,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Köln 1998

Therapie aktuell

Antibakterielle Therapie der Otitis media	Seite 2
Keine verlässlichen Wirkungen von Cimicifuga-Präparaten	Seite 3
Kontinuierliche Heparinbehandlung bei Schlaganfall-Patienten?	Seite 4
Digitalisglykoside zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz	Seite 6

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Das Serotonin-Syndrom: Risiken neuerer Antidepressiva	Seite 7
Warn-Signale	Seite 8
Orthostatische Hypotension durch Paroxetin	Seite 8
Schwere allergische Reaktion unter einem pflanzlichen Arzneimittel	Seite 8
Aus der 64. und 65. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“	Seite 9

Aus der Praxis – Für die Praxis

Antidepressiva in der Schwangerschaft	Seite 10
Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis von Amiodaron beachten	Seite 11
Therapie-Symposium '98	Seite 11

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Olanzapin – atypisches Neuroleptikum zur Behandlung der Schizophrenie	Seite 12
HMG-CoA-Reduktasehemmer: Datenübersicht	Seite 13
Vorsicht vor Fehldosierungen bei Doxazosin	Seite 14

Die preisgünstige Verordnung

Doxycyclin/Amoxicillin	Seite 15
------------------------	----------

... was uns sonst noch auffiel

Keine Verschreibungspflicht für Coffein-haltige Analgetika-Kombinationen	Seite 17
Und nochmals „Wie verträglich sind Echinacea-haltige Präparate?“	Seite 18
Supplementierung von Calcium und Vitamin D ₃ jenseits des 65. Lebensjahres	Seite 18
„... und wünschen wir in unserer Zeitschrift nur positive Ergebnisse zu veröffentlichen“	Seite 19
Alendronat zur Verhütung von postmenopausalem Knochensubstanzverlust	Seite 20
Mefloquin zur Malariaprophylaxe	Seite 20

Antibakterielle Therapie der Otitis media

Definition, Ätiologie, klinisches Bild der Otitis media acuta

Die **akute Otitis media** wird definiert als Entzündung des Mittelohrraumes mit raschem Beginn und kurzer Dauer (<3 Wochen); sie ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten im Kindesalter. Erwachsene erkranken nur selten an einer akuten Mittelohrentzündung. Die Otitis media acuta tritt in der Regel während oder kurze Zeit nach einem – vielfach viralen – Infekt des oberen Respirationstraktes auf. Wichtigste Symptome sind Ohrenscherzen, Fieber, Hörstörungen, Krankheitsgefühl, bei Kleinkindern mitunter auch Durchfall und Erbrechen. Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese, klinischen und insbesondere otoskopischen Befund.

Bakteriologie

Wichtigste bakterielle Erreger der akuten Otitis media sind: Streptococcus pneumoniae (häufigster Erreger), unbekapselte Haemophilus influenzae, seltener Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes oder Staphylococcus aureus.

Während in Ländern wie den USA und Skandinavien vielfach versucht wird, den Krankheitserreger mittels Punktion oder Paracentese nachzuweisen, wird in Deutschland nur bei therapieresistentem Krankheitsverlauf, bei Komplikationen (Mastoiditis, Meningitis, Hirnabszeß), bei immundefizienten Kindern und Neugeborenen ein Erregernachweis angestrebt. Bei Einsatz aufwendiger bakteriologischer Techniken können bei ca. 90% der an akuter Mittelohrentzündung erkrankten Kinder pathogene Bakterien nachgewiesen werden. Mitunter finden sich auch viral-bakterielle Mischinfektionen; RS-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren sind mögliche virale Erreger.

Therapie der akuten Otitis media

Die **symptomatische Therapie** besteht in der Gabe abschwellender Nasentropfen (z. B. Xylometazolin) oder alternativ isotonischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tagen, fiebersenkender und schmerzlindernder Medikamente (z. B. Paracetamol). Ohrentropfen sind bei Patienten mit akuter Otitis media nicht indiziert.

Otitis media acuta: **PRO** Antibiotikatherapie

Durch die antibiotische Therapie ist die Häufigkeit schwerer intrakranieller Komplikationen von früher 3% auf 0,15% zurückgegangen. In einer Metaanalyse von 5400 Kindern mit akuter Mittelohrentzündung konnte gezeigt werden, daß Antibiotika einen signifikanten Einfluß auf Heilung und Verhinderung von Komplikationen haben. Neuere Studien mit einer zweiten Mittelohrpunktion wenige Tage nach Beginn einer antibakteriellen Behandlung zeigen einen Effekt der Antibiotika gegenüber Placebo. Eine Minderung des Risikos einer kontralateralen Otitis media und eine raschere Schmerzlinderung durch Antibiotika sind ebenfalls beschrieben.

Otitis media acuta: **CONTRA** Antibiotikatherapie

Die akute Otitis media weist eine relativ hohe Selbstheilungsrate von bis zu 60 bis 80% auf! Offensichtlich profitiert nur ein gewisser Anteil der Kinder (Metaanalysen: maximal 15 bis 16%) von der antibiotischen Behandlung. Es existieren Untersuchungen, die keine Unterschiede bei einer Antibiotikatherapie, alleiniger Paracentese sowie Antibiotikagabe plus Paracentese in der Therapie der akuten Otitis media bei Kindern über zwei Jahre sahen. In den Niederlanden wurden bei äußerst

restriktivem Antibiotikaeinsatz keine gehäuften Komplikationen beobachtet – engmaschige klinische Kontrollen vorausgesetzt. Schließlich ist auch die Gefahr der Resistenzentwicklung bei routinemäßiger Antibiotikatherapie gegeben, beispielsweise bei Kindern mit rezidivierender Otitis media.

Antibakterielle Therapie – Indikation und Durchführung

Eine akute Otitis media beim Kind (vor allem bei jüngeren Kindern) sollte bei ausgeprägter Symptomatik und klinischem Vollbild der Erkrankung für 7 Tage antibiotisch behandelt werden. Patienten mit beginnenden Komplikationen (z. B. seröse Labyrinthitis, Facialisparese u. a.) müssen antibiotisch therapiert werden (bei ausbleibender Spontanperforation des Trommelfelles zusätzlich Paracentese).

Die Penetration des Antibiotikums in die Mittelohrschleimhäute und die orale Bioverfügbarkeit sind wichtige pharmakokinetische Parameter. Im allgemeinen erreichen die Antibiotikakonzentrationen in der Mittelohrmukosa und der Mittelohrflüssigkeit 20 bis 50% der im Serum ermittelten Konzentrationen.

Amoxicillin ist für die kalkulierte Therapie Mittel der Wahl, Pneumokokken und H. influenzae als häufigste Erreger werden bei der derzeitigen Resistenzsituation zuverlässig erfaßt (Anteil der Beta-Lactamasebildner bei H. influenzae ca. 3%).

Mittel zweiter Wahl sind orale Cephalosporine wie Cefuroxim und Makrolide wie Roxithromycin. Roxithromycin sollte nicht zusammen mit der Nahrung verabreicht werden, während für Cefuroxim die zeitgleiche Applikation mit der Nahrungsaufnahme anzuraten ist.

Bei der sehr seltenen Otitis media acuta des Erwachsenen kann mit einem Oralpenicillin wie Propicillin oder Penicillin V

therapiert werden, da bei diesen Patienten Pneumokokken die weitaus häufigsten bakteriellen Erreger sind.

Säuglinge in den ersten 6 bis 8 Lebenswochen und immundefiziente Patienten sollten nach Antibiotogramm – ggf. parenteral – antibiotisch behandelt werden.

Otitis media mit Erguß

Die seröse Otitis media erfordert keine antibiotische Therapie. Eine sicher wirksame medikamentöse Behandlung existiert nach heutigem Wissensstand nicht. Im Vordergrund stehen Maßnahmen zur Verbesserung der Tubenfunktion und somit der Mittelohrbelüftung.

Otitis media chronica

Die chronische Schleimhauteiterung (= chronisch-mesotympanale Otitis me-

dia) und die chronische Knocheneiterung (= Cholesteatom) bedürfen der HNO-fachärztlichen Behandlung und sind eine Domäne der Mikrochirurgie des Mittelohres. Eine antibiotische Therapie (gezielt nach Antibiotogramm) spielt nur bei akuten entzündlichen Exazerbationen eine Rolle.

Literatur

beim Verfasser

*Dr. med. H. Luckhaupt
HNO-Klinik der Ruhr-Universität
St. Elisabeth-Hospital
Bleichstr. 15
44787 Bochum*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. R. Reck, Darmstadt.

Keine verlässlichen Wirkungen von Cimicifuga-Präparaten

Cimicifuga-Präparate (*Cimicifuga racemosa*) stammen aus der schwarzen Schlangenzwurzel bzw. dem Traubensilberkerzenwurzelstock. Sie werden eingesetzt bei prämenstruellen und postklimakterisch bedingten Beschwerden mit einer Verordnungshäufigkeit von ca. 20 Mio. DDD im Jahre 1998¹⁰. Die Pflanze kommt in Nordamerika vor und enthält Triterpenglykoside, unter ihnen Actein und Cimicifugosid. Des weiteren wurde das Isoflavonoid Formononetin isoliert.

In England und den USA werden Cimicifuga-Präparate bei Bronchialkatarrhen, Chorea, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und bei Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, verschiedenen anderen Beschwerden im Uterus- und Ovarialbereich etc. angewandt¹. In Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis werden die chemischen Formeln für die Steroide Acetylactol und Cimigenol angegeben, welche mit nur großer Näherung an Steroidhormone erinnern. Ein 27-Deoxyactein wird als Standardsubstanz für Cimicifuga-

Präparate angenommen, wobei die Struktur mit den Estrogenen nur eine sehr weitläufige Verwandtschaft aufweist, so daß bei der differenzierten Wirksamkeit von Estrogenen und Gestagenen auf verschiedene Rezeptoren (Estrogen-, Androgen-, Gluko- und Mineralokortikoidrezeptoren) eine estrogenähnliche Wirkung von der chemischen Struktur her kaum zu erwarten ist.

Nach den Untersuchungen von Costello et al.² und Gizicky³ sollen Cimicifuga-Präparate hormonähnliche Wirkungen über die Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens auslösen. Diese Befunde sind von Siess und Seybold⁴ nicht bestätigt worden. Weitere Indikationen, wie sie voranstehend angeführt wurden, stammen aus dem vergangenen Jahrhundert. Saubere klinisch-pharmakologische oder therapeutische Studien liegen nicht vor. Extrakte aus Cimicifuga sollen nur die LH-Sekretion senken, was mit abnehmenden Serumspiegeln belegt wurde⁵. Neuerlich durchgeführte Studien^{6,7,8,9} bei Patientinnen mit somatischen, psychischen und neurovegeta-

FAZIT

Die Indikation zur antibiotischen Therapie der akuten Otitis media ergibt sich aus der Schwere des Krankheitsbildes (Fieber, Schmerzen, Krankheitsgefühl) und dem otoskopischen Befund. Patienten mit mildem Krankheitsverlauf und wenig ausgeprägtem Trommelfellbefund können bei **engmaschigen** ärztlichen **Kontrollen** (nach 24 und 48 Stunden!) rein symptomatisch behandelt werden. Amoxicillin ist Mittel der Wahl für die kalkulierte antibiotische Therapie (7 Tage). Alternativen sind Oral-Cephalosporine und Makrolide. Weitere Studien mit besserem Versuchsprotokoll zur präziseren Indikationsstellung einer antibakteriellen Therapie der Otitis media acuta sind gerade in Deutschland erforderlich.

tiven klimakterischen Beschwerden sind mit Vorbehalt zu diskutieren, weil sie nicht placebo-kontrolliert durchgeführt wurden, was gerade bei diesem Indikationsbereich unbedingt zu verlangen ist. Zahlreiche psychische Faktoren sind bei diesen Beschwerdebildern beteiligt und die Placeborate kann bis auf 50 % ansteigen! Darüber hinaus sind die toxikologischen Effekte von Cimicifuga-Extrakten und -Inhaltsstoffen bisher nicht untersucht worden.

Literatur

Liste über AkdÄ-Geschäftsstelle
*Professor Dr. med. K.-O. Hausteil
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinische Pharmakologie Erfurt
Nordhäuser Straße 78
99089 Erfurt*

FAZIT

Insgesamt kann einer Anwendung von Cimicifuga-Präparaten zur Behandlung von prämenstruellen und postklimakterischen Beschwerden nicht zugestimmt werden, weil ein sauberer Wirksamkeitsnachweis bisher aussteht.

Sollen Patienten mit Schlaganfall eine kontinuierliche Heparinbehandlung erhalten?

Die **kontinuierliche, intravenöse, PTT-gesteuerte Heparinbehandlung** nach akutem ischämischen Hirninfarkt oder transitorisch ischämischer Attacke ist keine kurative Maßnahme, sondern eine *frühe Prophylaxe*, um *Rezidivembolien* oder ein Fortschreiten einer *lokalen Thrombose* zu verhindern. Ihr Nutzen ist bisher nicht durch Studien belegt. Absolute Voraussetzung für die PTT-wirksame kontinuierliche Heparinisierung ist der Ausschluß einer *Hirnblutung* durch ein *kraniales Computertomogramm*.

Heute werden insbesondere Patienten mit gesicherten oder vermuteten *kardiogenen Hirnembolien* heparinisiert, zumal retrospektive Studien nahelegen, daß nach einer kardiogenen Embolie in 5 – 14 % der Fälle innerhalb von 14 Tagen mit einer erneuten kardiogenen Hirnembolie gerechnet werden muß und die Inzidenz von Rezidivembolien durch die Behandlung um die Hälfte gesenkt werden kann. Vielfach werden auch Patienten mit frischen Verschlüssen der hirnversorgenden Gefäße, intrakraniellen Stenosen und Dissektionen kontinuierlich heparinisiert.

Neue Studienergebnisse haben die Indikation der kontinuierlichen intravenösen Heparinbehandlung zur Frühprophylaxe von Rezidivinsulten sehr in Frage gestellt. Die Rezidivraten nach einem ischämischen Hirninfarkt oder einer transitorisch ischämischen Attacke liegen selbst bei kardiogenen Hirnembolien nach mehreren Untersuchungen nicht höher als bei 3,5 – 4 %. Die nordamerikanische TOAST-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit eines intravenös verabreichten Heparinoids hat keine positiven Resultate ergeben (4). In einer kürzlich erschienenen Schlaganfallstudie (International Stroke Trial, IST) traten unter einer subkutanen Heparineinstellung von 2 x 12500 IE/Tag, die eine gewisse PTT-Wirksam-

keit erwarten läßt, bei 1,8 % von 4856 Patienten innerhalb von 14 Tagen Hirnblutungen, bei weiteren 2 % transfusionspflichtige oder tödliche systemische Blutungen auf, so daß die Komplikationsrate die nur geringfügige Reduktion von Rezidivinsulten übertraf (2). Diese Studie weist allerdings Mängel auf, so daß die Ergebnisse einer Bestätigung bedürfen. Ausgehend von den Ergebnissen der IST-Studie **muß die Indikation einer kontinuierlichen Heparinbehandlung zur frühen Prophylaxe von Rezidivinsulten neu bedacht werden.**

Im eigenen Krankengut erlitten 12 (1,6 %) von 753 Patienten eine intrazerebrale Blutung mit klinischer Verschlechterung (1). In Einzelfällen können aber ausgedehnte Blutungen in den

pplikationen sind folgende **Indikationen** gerechtfertigt:

1. Kardiogene Hirnembolien mit hohem Risiko für Hirnembolierezidive (Tab. 2)
2. Hochgradige intra- oder extrakranielle Gefäßstenosen
3. Frische Verschlüsse von hirnversorgenden Gefäßen, um eine Thrombusprogression oder Embolisierung zu verhindern
4. Dissektionen
5. Laborchemisch gesicherte Koagulopathie wie Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Erhöhung der Antikardiolipin-Antikörper.

Anzustreben ist die möglichst frühzeitige Heparinisierung. Man beginnt in der Regel mit einer Bolusinjektion von 5000 IE i. v., der sich eine kontinuierliche intravenöse Applikation von zunächst 1000 IE/Stunde anschließt. Anzustreben ist das 2 – 2½-fache des Ausgangs-PTT-Wertes. Es wird diskutiert, ob die initiale Bolusinjektion mit einem anfänglich sehr steilen PTT-Anstieg über den gewünschten Zielwert hinaus mit

Tabelle 1: Kontraindikationen für die kontinuierliche Heparinisierung

- Intrazerebrale Blutung im CCT/MRT
- Schlecht einstellbare Hypertonie
- Ausgedehnter Infarkt (ggf. 3 Tage warten)
- Hohes Lebensalter
- Endokarditis (Entscheidung vom individuellen Einzelfall abhängig machen)
- Bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Vorsicht bei Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer

Hirninfarkt auch spontan auftreten und mit einer klinischen Verschlechterung einhergehen. Berücksichtigt man die Hirninfarktgröße, so lag das Risiko für eine Hirnblutung bei den heparinisierten Patienten mit einem Infarkt, der mehr als 2/3 des Mediastromgebietes betraf, bei etwa 6 %. Das Risiko extrazerebraler Blutungskomplikationen, die zu einem Absetzen der Therapie führten, lag in unserer Untersuchung bei 3,7 %.

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (Tab. 1) und möglicher Kom-

einer vermehrten Gefährdung für Blutungskomplikationen verbunden ist (1). Insbesondere bei ausgedehnten Hirninfarkten und älteren Patienten sollte aufgrund einer Zunahme des Blutungsrisikos auf eine Bolusgabe verzichtet werden. Wie die tägliche Routine zeigt, macht es vielfach Schwierigkeiten, den gewünschten Zielwert kontinuierlich zu halten. Es kommt öfter zu Unter- oder Überschreitungen. Die Patienten werden etwa 7 – 10 Tage lang heparinisiert, wobei ein Zeitraum von 2 – 3 Wochen nicht überschritten wird. Eine regelmäßige Thrombozytenzahlbestimmung

ist unter der Heparinbehandlung erforderlich, um die Thrombozytopenie Typ II zu erkennen, die mit lebensbedrohlichen thrombembolischen Komplikationen einhergehen kann.

Unbestritten ist die subkutane Low-dose-Heparinisierung mit 2 x 5000 IE täglich oder die Gabe eines niedermolekularen Heparins zur Thromboseprophylaxe in der Akutphase des Schlaganfalls **bei bettlägerigen Patienten**. Diese Behandlung erfolgt **unabhängig davon, ob ein ischämischer Hirninfarkt oder eine intrakranielle Blutung vorliegt**. Eine neuere Studie von Kay et al. (3) hat sogar ergeben, daß die Verabreichung eines niedermolekularen Heparins in der Akutphase des Schlaganfalls möglicherweise eine therapeutische Wirksamkeit hat, indem das Ausmaß der verbleibenden Behinderung vermindert wird.

Dieses Ergebnis konnte allerdings in einer neueren multizentrischen doppelblinden placebokontrollierten Studie nicht bestätigt werden (5).

Literatur

1. Glahn, J., O. Busse: Heparinbehandlung des akuten ischämischen Insultes, *Hämostaseologie* 17: 100 – 107 (1997)

2. International Stroke Trial Collaborative Group, The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke, *Lancet* 349,9065: 1569-1581 (1997)
3. Kay, R. et al: Low-molecular-weight heparin for treatment of acute ischemic stroke, *New England Journal of Medicine* 333, 24: 1588-1593 (1995)
4. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome after Ischemic Stroke, *JAMA* 279, 16: 1265–1272 (1998)
5. Hommel, M for the FISS bis Investigators Group: Fraxiparine in ischaemic stroke study (FISS bis), *Cerebrovasc Dis* 8: 63 (1998)

*Prof. Dr. med. Otto Busse
Neurologische Klinik
Klinikum Minden
Friedrichstraße 17, 32427 Minden*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes dankt die Redaktion Herrn Prof. Dr. med. H. Prange, Göttingen.

FAZIT

Die frühe Prophylaxe mit einer kontinuierlichen, intravenösen Heparinisierung soll das Fortschreiten eines Thrombus und damit Rezidivembolien verhindern. Die Wirksamkeit dieser im Hinblick auf Blutungskomplikationen nicht ungefährlichen Therapie ist nicht gesichert. Der CT-Ausschluß einer intrakraniellen Blutung ist unbedingte Voraussetzung. Eine generelle Therapieempfehlung kann nicht gegeben werden. Bei kardiogenen Embolien mit hohem Rezidivembolierisiko (z. B. künstliche Herzklappen, frischer Vorderwandinfarkt) sowie bei Gerinnungsstörungen kann die Heparinisierung empfohlen werden. In Frage kommt sie auch bei hochgradigen extra- und intrakraniellen Stenosen, bei frischen Verschlüssen und bei Dissektionen. Ein anfänglicher Bolus erhöht möglicherweise das Blutungsrisiko. Die Therapiedauer liegt bei 7 – 10 Tagen, der angestrebte PTT-Wert bei dem 2 – 2½-fachen des individuellen Ausgangswertes. Patienten mit erkennbarem Blutungsrisiko bleiben von der kontinuierlichen Heparinisierung ausgeschlossen. Die subkutane Heparin-gabe zur Embolieprophylaxe bei bettlägerigen Patienten ist unumstritten.

Tabelle 2: Risiko für Hirnembolie-Rezidive bei verschiedenen Herzerkrankungen

Hohes Risiko:

- Akuter Vorderwandinfarkt (ausgedehnte murale Thromben, Vorhofflimmern)
- Mechanischer Klappenersatz
- Mitralstenose mit Vorhofflimmern
- Vorhofflimmern mit Thromben im linken Vorhof
- Endokarditis

Geringeres oder unbekanntes Risiko:

- Chronische Phase nach Myokardinfarkt
- Dilatative Kardiomyopathie
- Vorhofflimmern bei hypertensiver oder koronarer Herzerkrankung
- Biologischer Klappenersatz
- Idiopathisches Vorhofflimmern
- Herzwandaneurysmen
- Offenes Foramen ovale
- Mitralklappenprolaps, Mitralingverkalkung

Sind Digitalisglykoside für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch erforderlich?

Der therapeutische Wert der vor mehr als 200 Jahren in die Therapie eingeführten Digitalisglykoside wird seit mehr als 20 Jahren insbesondere in den angloamerikanischen Ländern kritisch beurteilt.

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Diuretika steht im Vordergrund, weil man inzwischen davon ausgeht, daß die verminderte Kontraktilität ein Regulationsproblem des Organismus ist und nicht allein durch eine Verbesserung der Kontraktilität zu erreichen ist. Unbestritten bleibt der Wert der Digitalisglykoside bei Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Digitalisglykoside die einzigen positiv inotrop wirkenden Stoffe sind, die weder die Herzfrequenz noch den Sauerstoffbedarf des Myokards steigern. Damit haben sie Vorteile gegenüber den Sympathikomimetika und Phosphodiesterasehemmern, welche nur kurzfristig wegen ihrer zahlreichen unerwünschten Wirkungen im Stadium NYHA IV eingesetzt werden können.

In den vergangenen 20 Jahren sind zahlreiche, wissenschaftlich verwertbare Studien an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-III, III und IV) durchgeführt worden, die überwiegend günstige Effekte von Digoxin aufzeigten, welche jedoch auch auf Digitoxin zu übertragen sind [vgl. 1]: Die zusätzliche Gabe von Digoxin führt bei bereits behandelten Patienten zu einer Abnahme bzw. Verbesserung nachfolgender Parameter und bei dessen Absetzen wiederum zu deren Zunahme oder Verschlechterung: 1. der linksventrikulären enddiastolischen Füllung, 2. der Ejektionsfraktion und 3. des klinischen Status und des NYHA-Stadiums.

Nach den 1993 veröffentlichten RADIANCE- und PROVED-Studien [2, 3] kam

es unter der Gabe des Glykosids zur Verbesserung des Gesamtzustandes der Patienten, ohne daß Differenzen bezüglich der Mortalität in beiden Gruppen (Placebo vs. Digoxin) auftraten. Das Risiko einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz war in der Placebogruppe allerdings bereits nach 2 Monaten sichtbar ($p < 0,001$). Sowohl in der PROVED- als auch in der RADIANCE-Studie waren die Dosiserhöhung für Diuretika und/oder die dekompressionsbedingte Klinikeinweisung signifikant reduziert. Beide Studien blieben jedoch eine Antwort auf die Frage nach einer lebensverlängernden Wirkung von Digitalisglykosiden schuldig.

Eine möglicherweise endgültige Stellung der Digitalisglykoside in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz wurde mit der DIG-Studie (Digitalis Investigation Group) [4] erzielt. In beide Gruppen wurden jeweils etwa 3.400 Patienten mit bevorzugt chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II (54 % der Patienten) und III (30 % der Patienten) eingeschlossen, die bereits einen ACE-Hemmer und ein Saluretikum erhielten. Mehr als 40 % der Patienten erhielten zusätzlich ein organisches Nitrat. Digoxin führte bei einer Beobachtungszeit von 52 Monaten zu keiner Abnahme der durch die Herzinsuffizienz bedingten Mortalität gegenüber der Placebogruppe ($p = 0,06$). Dementgegen kam es aber bei Patienten mit dekompressionsbedingten Krankenhauseinweisungen bei gleichzeitig sich verschlechternder Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Abnahme der Todesfälle ($p < 0,001$).

Literatur:

1. Hausteil KO: Digitoxin und Digoxin. Eine Darstellung des aktuellen Wissensstandes, Dresdner Ärzteseminare Bd. 13, Johann Ambrosius Barth-Verlag, Heidelberg, Leipzig 1996

2. Uretzky BF, Young JB, Shahidi FE et al: Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 22: 955 – 962 (1993)
3. Packer M, Gheorghiu M, Young JB et al: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *New Engl J Med* 329: 1 – 7 (1993)
4. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med* 336: 525 – 533 (1997)

*Professor Dr. med. K.-O. Hausteil
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinische Pharmakologie Erfurt
Nordhäuser Straße 78
99089 Erfurt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. H.J. Gilfrich, Frankfurt/M.

FAZIT

1. Digitalisglykoside (Digoxin) senken nicht die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, aber sie setzen verlässlich die Zahl der dekompressionsbedingten Krankenhauseinweisungen und die damit einhergehenden Verschlechterungen des Gesamtzustandes herab.
2. Digitalisglykoside verbessern die Lebensqualität, führen aber nicht zu einer höheren Lebenserwartung dieser Patienten.
3. Digitalisglykoside sind nach wie vor bei den höheren Stadien der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) in Kombination mit Diuretika und ACE-Hemmern indiziert, bei supraventrikulärer Tachyarrhythmie und gleichzeitig erniedrigter Ejektionsfraktion gegebenenfalls bereits im Stadium NYHA II, wobei sich ihre herzfrequenzsenkenden und den Herzrhythmus regularisierenden Wirkungen zusätzlich günstig auswirken können.

Das Serotonin-Syndrom: Risiken neuerer Antidepressiva (SSRIs)

Seit der Einführung neuerer Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; **SSRIs**), die zur Behandlung vielfältiger psychiatrischer Erkrankungen, wie Depressionen, Zwangsstörungen, Bulimie oder Angsterkrankungen, eingesetzt werden, liegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mehrere Berichte vor, wonach durch eine Erhöhung des Neurotransmitters Serotonin im ZNS zum Teil schwerwiegende Störungen der Gesundheit ausgelöst werden können.

Diese bestehen in

- psychischen Symptomen (vor allem Unruhe, Verwirrtheit, inadäquate Stimmung),
- vegetativ-autonomen Dysfunktionen (Übelkeit, Diarrhoe, Schweißausbrüche, Tremor, Blutdruckschwankungen, Tachykardie, Hyperthermie) und
- motorischen Störungen (vor allem Ataxie, Myoklonien, Hyperreflexie).

Sie kommen unter den Antidepressiva **Citalopram** (z. B. Cipramil®), **Fluoxetin** (z. B. Fluclin®, Fluoxetin®), **Fluvoxamin** (Fevarin®), **Paroxetin** (Seroxat®, Tagonis®), **Sertralin** (Gladem®, Zoloft®), **Venlafaxin** (Trevilor®)

vor allem in **Kombination** mit

- MAO-Hemmern (z. B. Tranylcypromin, Moclobemid),
- trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Trazodon),
- anderen psychoaktiven Substanzen (z. B. Buspiron, L-Tryptophan, Lithium-Salzen),
- Opioiden (z. B. Dextromethorphan, Tramadol, Pethidin) oder
- Migränemitteln (z. B. Dihydroergotamin, Sumatriptan) vor.

Das Serotonin-Syndrom entwickelt sich typischerweise innerhalb kurzer Zeit nach Dosiserhöhung oder nach Hinzufügen einer weiteren entsprechenden Substanz. Dabei ist zu berücksichtigen, daß auch nach Absetzen solcher Substanzen im Falle langer Halbwertszeiten oder wirksamer Metaboliten noch über längere Zeit kritische Plasmakonzentrationen bestehen können. Pathogenetisch spielen dabei neben der pharmakodynamischen Wechselwirkung wahrscheinlich zusätzlich pharmakokinetische Interaktionen (verminderter Abbau des Serotonins durch die Leber) eine Rolle, sowie außerdem Konsum von Alkohol oder Cocain.

Im klinischen Verlauf kommt es manchmal lediglich zu einer diskreten Verhaltensänderung in Form von Verwirrtheit, Hypomanie, Unruhe, Agitiertheit (die leicht als Verschlechterung der psychischen Grundstörung interpretiert werden kann), selten zum Vollbild des Serotonin-Syndroms mit unter Umständen sehr schwerwiegenden, potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen in Form von ausgeprägter Hyperthermie (>42 °C), epileptischen Anfällen, respiratorischer Insuffizienz, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), Rhabdomyolyse mit Leber-, Nieren- und Multiorganversagen.

Differentialdiagnostisch ist vor allem das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) abzugrenzen, das nach Therapie mit hochpotenten D₂-antagonistischen Neuroleptika auftritt. Bei beiden Syndromen werden psychische Störungen, autonome Instabilität, Rigor, Hyperthermie sowie erhöhte CK-Konzentrationen beobachtet. Im Unterschied zum Serotonin-Syndrom manifestiert sich das maligne neuroleptische Syndrom als akinetisch stuporöses Zustandsbild

mit Hyporeflexie. Eine CK-Erhöhung tritt in fast allen Fällen des MNS auf, während diese beim Serotonin-Syndrom eher seltener zu finden ist. Als weitere Differentialdiagnosen kommen die maligne Hyperthermie, die perniziöse Katatonie, Enzephalitis-Formen sowie verschiedene Intoxikationen in Frage; meist klärt sich jedoch die Diagnose durch anamnestische Angaben.

Die **Therapie** des Serotonin-Syndroms erfolgt durch sofortiges Absetzen aller serotoninerger Substanzen, was in der Regel zu raschem Abklingen der Symptomatik innerhalb von 6 bis 12 Stunden führt. Die Behandlung sollte unter stationären Bedingungen, bei Hyperreflexie und Myoklonien mit Benzodiazepinen, bei Hyperthermie mit Paracetamol erfolgen. Nichtspezifische 5-HT₁- und 5-HT₂-Antagonisten wie Methysergid oder Cyproheptadin wurden zum Teil klinisch erfolgreich zur medikamentösen Therapie eines Serotonin-Syndroms eingesetzt. Bei schweren Komplikationen, wie starker Hyperthermie, sind zur Verhinderung einer Rhabdomyolyse oder DIC eine muskuläre Paralyse sowie aggressive Maßnahmen zur Kühlung erforderlich. Eine endotracheale Intubation kann notwendig sein.

Dr. med. J. Stingl

Prof. Dr. med. L. G. Schmidt

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Eschenallee 3

14050 Berlin

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

FAZIT

Vermeiden der Kombination mehrerer serotoninerger Substanzen; besondere Vorsicht bei therapieresistenten Depressionen.

Warn-Signale

Zopiclon (Ximovan®) kann zur primären oder sekundären **Abhängigkeit** führen. Über vier entsprechende Fälle wird im British Medical Journal berichtet. Die Autoren empfehlen dieselben Vorsichtsmaßnahmen bei der Verordnung dieser Substanz wie bei Benzodiazepinen. [Brit Med J 316: 117 (1998)].

◆
Amiodaron kann zu einer **Blaufärbung** belichteter Gesichtspartien (Nase, Lippen, Wangen) führen. [N Engl J Med 337: 1815 (1997)]

Es wird über einen Fall berichtet, bei dem es (reversibel) bei einer 68jährigen Patientin unter **Terbinafin** zum Absinken der INR-Werte (**Quick-Wert-Anstieg**) unter gleichzeitiger **Warfarin**-Therapie kam. [Brit Med J 316: 440 (1998)].

◆
Zu einer **Nortriptylin-Intoxikation** kam es bei einem 74jährigen Mann, der seit 3 Monaten wegen einer Depression behandelt wurde, nachdem er wegen einer Nagelmykose zusätzlich **Terbinafin** erhalten hatte. Der Fall wird mit Plasma-

spiegelbestimmungen von Nortriptylin belegt. [Brit Med J 316: 441 (1998)].

◆
Bei einem 38jährigen Mann trat 15 Tage nach Beginn einer Behandlung mit **Terbinafin** eine beidseitige **Parotisschwellung** auf. [Brit Med J 316: 440 (1998)].

◆
Bei sechs Asthma-Patienten entwickelte sich unter dem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten **Zafirlukast** eine schwere eosinophile Multiorgan-Vaskulitis, ein sog. **Churg-Strauss-Syndrom**, nach Verringerung oder Absetzen der Glucocorticoide. [Lancet 350: 342 (1997)].

Orthostatische Hypotension durch Paroxetin

Es wird über eine 75jährige Patientin berichtet, die wegen einer Depression mit 10 mg des selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitors Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®) täglich behandelt wurde. Die Dosis wurde nach 14 Tagen auf 20 mg gesteigert. Die Patientin klagte über Schwindel, sie hatte im Liegen einen Blutdruck von 170/90 mmHg und im Stehen von 90/60 mmHg.

Das Mittel wurde abgesetzt, und der Blutdruck normalisierte sich. Bei einer Reexposition wurde der gleiche Befund erhoben. Die Autoren berichten, daß in England bereits eine größere Zahl von Parallelfällen gemeldet wurde.

Bei der besonderen Gefährdung älterer Patienten insbesondere durch die Folgen einer orthostatischen Dysregulation

(Knochenbrüche!) verdient diese Beobachtung besondere Aufmerksamkeit. Sie zeigt, daß nicht grundsätzlich von einem Vorteil aller SSRIs hinsichtlich des Risikos kardiovaskulärer UAWs (im Vergleich zu nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Hemmern) ausgegangen werden darf.

Literatur

Andrews C. Pinner G. Postural hypertension induced by paroxetine. Brit Med J 316: 595 (1998)

HÖ

Schwere allergische Reaktionen unter einem pflanzlichen Arzneimittel

In den vergangenen Jahren wurden mehrfach allergische Reaktionen unter der Einnahme Echinacea-haltiger Arzneimittel beobachtet, die auch in einer Mitteilung der Arzneimittelkommission im Deutschen Ärzteblatt Heft 42/1996, S. A-2723 und Heft 45/1996, S. A-2970 veröffentlicht wurden. Im folgenden wird über einen Patienten berichtet, bei dem eine schwere Thrombozytopenie auftrat:

Der 29jährige Patient nahm im Februar 1996 wegen eines grippalen Infektes kurzfristig eine Echinacea-haltige Lösung (3mal 20 Tropfen täglich) ein. Wegen einer Spondylitis ankylosans

wurde der Patient bereits seit 3 Monaten mit Indometacin (50 mg täglich) behandelt. Am 11. Tag nach Absetzen des Echinacea-Präparates (17. Tag nach Behandlungsbeginn) fielen dem Patienten Gingivablutungen auf, später traten Petechien an den Unterschenkeln und Füßen hinzu. 6 Wochen nach Behandlungsbeginn waren die Thrombozyten auf 1000 pro µl abgefallen, zirkulierende Immunkomplexe waren auf 1,9 µg/ml angestiegen (Norm: < 1,5 µg/ml). Trotz einer sofort eingeleiteten Behandlung mit Prednisolon wurde eine Stabilisierung der Thrombozytenwerte erst ca. 6 Monate nach Behandlungsbeginn erreicht.

Einige Hersteller warnen vor einer zu *langfristigen* Anwendung von Echinacea-haltigen Arzneimitteln. Wichtig erscheint auch, auf die mögliche Gefahr einer *wiederholten* Applikation und dadurch verursachten Sensibilisierung hinzuweisen, wobei die in den Zubereitungen enthaltenen Glykoproteine und Polysaccharide verantwortlich sein könnten. Dies gilt für parenteral und peroral verabreichte Arzneimittel sowie für pflanzliche und homöopathische Präparate. Bei fraglichem therapeutischen Wert sollte sich der Arzt überlegen, ob er diese Arzneimittel als Immunstimulans für die unterschiedlichsten Indikationen einsetzt.

Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteim,
Erfurt

Aus der 64. und 65. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (20. 3. 1998/26. 6. 1998)

Mibefradil

Der AkdÄ wurden 15 Fälle von bradykarden Zwischenfällen mit Mibefradil berichtet. In 10 Fällen wurde das Mittel allein, in 5 Fällen die Kombination mit Betarezeptorenblockern angeschuldigt. Weiterhin wurden 3 Synkopen im Zusammenhang mit Mibefradil beobachtet. In 3 Fällen führte die (fehlerhafte!) Kombination mit Simvastatin zu Myalgien.

Inzwischen wurden vom Hersteller bzw. vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Maßnahmen zur Risikoabwehr ergriffen und Mibefradil vom Markt genommen (s. Mitteilung der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt 95: 38, A-2345 [18. 9. 1998]).

ACE-Hemmer

Der AkdÄ liegen 274 Meldungen über Angioödeme vor. Insgesamt ist dieses Ereignis wohl relativ selten, da es aber sehr bedrohlich ist, wird noch einmal darauf hingewiesen, daß die Indikation zur ACE-Hemmer-Therapie nur dann gestellt werden soll, wenn eine zwingende Notwendigkeit besteht. Dies ist bei Herzinsuffizienz und diabetischer Nephropathie, nicht aber bei der unkomplizierten, essentiellen Hypertonie gegeben.

Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten

Der AkdÄ liegen bisher keine Fälle vor, die eindeutig als Angioödem gedeutet werden können. Diesbezüglich besteht ein deutlicher Unterschied zu den ACE-Hemmern.

Der AkdÄ wurden insgesamt 33 Fälle von Herzrhythmusstörungen gemeldet. Dies läßt sich theoretisch mit einer Erhöhung des Angiotensin II-Spiegels erklären, der zur Erhöhung von Noradrenalin führt, dessen arrhythmogene

Potenz bekannt ist. Um besondere Aufmerksamkeit in diesem Punkt wird gebeten.

Alpha,-Rezeptorenblocker

Aus der großen Zahl der UAW-Meldungen geht hervor, daß es sich vorwiegend um verstärkte Reaktionen aus der Hauptwirkung handelt, also um Schwindel und andere Symptome einer zu starken Blutdrucksenkung. Es soll noch einmal in AVP darauf hingewiesen werden, daß die Indikation klar zu stellen ist und auf Symptome der relativen Überdosierung geachtet werden muß.

Protonenpumpenhemmer

Erbblindungsfälle wurden bisher nur in Deutschland gemeldet. Dies ist im Hinblick auf die weite Verbreitung der Substanzen bemerkenswert. Die Meldungen betreffen ganz offenbar nicht nur Omeprazol, sondern auch andere Protonenpumpenhemmer. Der Mechanismus der Entstehung ist vollständig unklar. Auch über die Inzidenz können bisher keine Aussagen gemacht werden. Es wird diskutiert, ob die Indikation für Protonenpumpenhemmer in der letzten Zeit unzulässig ausgeweitet wurde und ob nicht in vielen Fällen auf andere Substanzen wie z. B. Ranitidin ausgewichen werden könnte, die evtl. weniger gefährlich sind.

Amiodaron

Es wurde über einen Fall eines cerebellären Syndroms unter Amiodaron berichtet. Es handelte sich dabei um eine eindeutige Überdosierung. Es ist zu beachten, daß auf keinen Fall die Sättigungsdosis weitergegeben werden darf, sondern daß vielmehr zum richtigen Zeitpunkt auf die Erhaltungsdosis übergegangen werden muß.

Olanzapin

Der AkdÄ liegen sechs Berichte über

Leukozytopenien vor. Die Ausschußmitglieder halten anfangs wöchentliche Blutbildkontrollen für erforderlich. Da eine strukturelle Ähnlichkeit zu Clozapin besteht, ist damit zu rechnen, daß Patienten, die auf Clozapin mit einer Leukopenie geantwortet haben, dies auch bei Olanzapin tun.

Zolpidem

Es ist unklar, ob es Fälle von primärer Abhängigkeit gibt. Fälle von sekundärer Abhängigkeit sind aber beschrieben. Dies steht im Gegensatz zu Aussagen der Hersteller. Der Beipackzettel ist diesbezüglich unzureichend, denn es wird auf diese Problematik nicht hingewiesen. Die AkdÄ bittet die Ärzte um erhöhte Aufmerksamkeit und ggf. um Meldungen. Abhängigen Patienten sollte nicht etwa Zolpidem verordnet werden unter der Vorstellung, daß dies nicht zu einer Abhängigkeit führt.

Venlafaxin

Der AkdÄ wurden fünf Fälle von Kreislaufreaktionen unter diesem Antidepressivum berichtet. Diese Reaktionen sind durch den Wirkungsmechanismus gut verständlich und erklärbar. Diese Substanz ist keineswegs nebenwirkungsärmer als ältere Antidepressiva, deren UAW-Profil besser bekannt ist und die preiswerter sind.

Citalopram

Der AkdÄ wurden insgesamt drei Fälle von Sprachstörungen unter der Gabe dieses Medikamentes berichtet. Obwohl der Kausalzusammenhang nicht sicher erscheint, sollte diesem Punkt weitere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Moclobemid

Der AkdÄ liegen einzelne Berichte über Leberreaktionen vor. Da auch im Lancet ein entsprechender Fall publiziert wurde und es weitere Literatur dazu gibt, ist es erstaunlich, daß in der Fachinformation kein entsprechender Hinweis enthalten ist.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler,
Darmstadt*

Fallbericht aus der Arzneimittel- Informationshotline der AkdÄ

Antidepressiva in der Schwangerschaft

Eine 37jährige Frau im 4. Schwangerschaftsmonat sollte wegen einer Depression behandelt werden. Bei ihr waren nach Angaben des Arztes keine nennenswerten Vorerkrankungen bekannt, ebenso bestand keine Komedikation.

Welche Antidepressiva können während der Schwangerschaft mit ausreichender Sicherheit und den voraussichtlich geringsten Risiken für Mutter und Kind verabreicht werden?

Eine kontrollierte klinische Studie aus dem Jahr 1996 [1] zeigt, daß die Inzidenz von Depressionen auch während der Schwangerschaft, und nicht nur in der Postpartalphase, signifikant höher liegt als bei nicht-schwangeren Frauen. Die Inzidenz wird zwischen 4 und 29 % angegeben [1,2]. Frühere Arbeiten machten dagegen wahrscheinlich, daß die Inzidenz der endogenen Depression während der Schwangerschaft eher abnimmt, die der neurotischen Depression dagegen zunimmt.

Die Indikation zur medikamentösen Behandlung während Schwangerschaft und Stillzeit bedarf einer sehr kritischen Prüfung. Schwere endogene Depressionen mit Suizidneigung bedürfen selbstverständlich einer medikamentösen Behandlung. Bei Vorliegen leichter reaktiver Depressionen oder Angstzuständen bedingt durch die Schwangerschaft sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für einen Einsatz von Antidepressiva sehr sorgfältig abgewogen werden. In diesen Fällen sind regelmäßige psychotherapeutische Gespräche (vgl. Therapieempfehlungen „Depression“ der AkdÄ)

möglicherweise ausreichend. Des Weiteren ist der Gestationszeitpunkt ein bedeutender Faktor bei der Entscheidung für oder gegen eine Pharmakotherapie. Zum vorliegenden Fall ist zu sagen, daß im 4. Monat ein eigentliches Teratogenitätsrisiko nicht mehr besteht.

Grundsätzlich lassen sich bei den Antidepressiva 3 Gruppen unterscheiden:

- 1. Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren [NSMRI]**, z. B. die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva: Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin oder Doxepin
- 2. Selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SSRI (Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren), NSRI (Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren)]**, z. B. Fluoxetin, Citalopram, Sertralin, Venlafaxin
- 3. Monoaminoxidasehemmer [MAO-Hemmer]**, z. B. Moclobemid, Tranylcypromin

In retro- oder prospektiv durchgeführten Studien konnte kein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen einem Auftreten fetaler Mißbildungen bzw. postpartalen Entwicklungsstörungen und der Einnahme von Antidepressiva in der Schwangerschaft nachgewiesen werden [3].

Teratogene Wirkungen von **NSMRIs** sind nach den vorliegenden Studien unwahrscheinlich. Es bleibt wie immer jedoch fraglich, ob dies an der zu kleinen Zahl untersuchter, im 1. Trimenon exponierter Schwangerschaften liegt (z. B. n = 414 unter 300 000 erfaßten Geburten) oder an dem de facto nicht existierenden Risiko [4, 5].

Über die Risiken der Einnahme von **SSRIs** in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen noch keine ausreichenden

Erfahrungen vor, weshalb sie in der Schwangerschaft möglichst nicht verwendet werden sollten [6]. Für Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin wurden in einer prospektiven Studie keine erhöhten Inzidenzen von Fehlbildungen gefunden. Nach einer neuen Studie kann zwar das Risiko von Fehlbildungen unter Fluoxetin-Therapie als sehr gering eingeschätzt werden, jedoch besteht eine erhöhte Komplikationsrate in der Spätschwangerschaft bzw. während der Geburt [6].

Auch Tranylcypromin und Moclobemid aus der Gruppe der **MAO-Hemmer** sollten während Schwangerschaft und Laktation möglichst nicht verordnet werden [7].

Grundsätzlich gilt für alle Antidepressiva auch, diese nur bei besonders schwerwiegenden Fällen vor dem 2. Trimenon und dann, auch unter Berücksichtigung der in der Schwangerschaft veränderten Pharmakokinetik, nur in der niedrigsten Effektivdosis einzusetzen [8].

Wurde versehentlich mit einem neuen unzureichend untersuchten Mittel in die Schwangerschaft hineinbehandelt oder ist eine solche Behandlung auch im ersten Trimenon zwingend geboten, erfordert dies nicht, eine intakte Schwangerschaft abzubrechen. Eine Ultraschallfeindiagnostik etwa in der 20. Woche kann in einem solchen Fall helfen, Entwicklungsanomalien auszuschließen.

Literatur

Liste über AkdÄ-Geschäftsstelle

KS

FAZIT

Nach dem heutigen Wissensstand sind teratogene Wirkungen von NSMRIs unwahrscheinlich.

Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis von Amiodaron beachten!

Im Rahmen der Diskussion proarrhythmischer Effekte von Antiarrhythmika wird bei der Notwendigkeit einer medikamentösen antiarrhythmischen Behandlung zunehmend auf das Klasse III-Antiarrhythmikum Amiodaron zur Behandlung supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmie zurückgegriffen. Diese hochwirksame Substanz bedarf aufgrund ihrer extrem langen Halbwertszeit und einiger schwerwiegender Nebenwirkungen besonderer Sorgfalt, vor allem während der Initialphase der Therapie. Die Notwendigkeit einer Aufsättigung, die bei oraler Anwendung 10 bis 14 Tage dauern kann, birgt zudem die Gefahr, daß bei nicht exakter Übermittlung der Dosierungsempfehlungen

von Station zu Station oder von Klinik zu Praxis unabhängig von den möglichen Nebenwirkungen Intoxikationssymptome auftreten, die nicht immer als Folge der Gabe dieses Antiarrhythmikums erkennbar werden.

Der vorliegende Fall (AkdÄ-Nr. 124 229) stellt eine solche Amiodaron-Intoxikation dar.

Bei dem 70jährigen Patienten wurde wegen einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern Amiodaron oral eingesetzt und mit einer Sättigungsdosis von 600 mg täglich begonnen. Diese Dosierung wurde 15 Tage beibehalten, wobei sich bereits zu diesem Zeitpunkt *Doppelbilder* und *Augenprobleme* ergaben.

Anschließend erhielt der Patient für 7 Tage 2 x 200 mg, um dann auf 200 mg Amiodaron überzugehen. Jetzt stellten sich Übelkeit, ein zentraler *Lageschwindel* und eine leichtgradige Extremitäten*ataxie* ein, so daß eine stationäre neurologische Untersuchung notwendig wurde. Die Symptomatik nahm dann trotz Absetzen von Amiodaron weiter zu, um erst etwa 8 Wochen nach Absetzen der Substanz schrittweise abzuklingen. Alle Routine-Laborparameter lagen im Normbereich, die eingehende neurologische Untersuchung ergab keinen Anhalt für eine sonstige Ursache des *Downbeat-Nystagmus-Syndroms*.

In der Literatur wird über wenige Fälle berichtet, bei denen eine cerebelläre Symptomatik auftrat. In nahezu allen Berichten findet sich eine erhöhte Amiodaron-Dosis als Ursache. HÖ

Therapie-Symposium '98 der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Termin: Mittwoch, 25. November 1998
15.30 Uhr – 19.00 Uhr

Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung
Nordrhein, Bezirksstelle Köln
Sedanstraße 10 – 16
50668 Köln

Teilnahmegebühr: DM 35,-
incl. Pausengetränke und Informationsmaterial
(Für Ärztinnen und Ärzte im Praktikum kostenlos; als Fortbildungsveranstaltung anerkannt.)

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. R. Lasek,

Auskunft und Organisation: Dr. med. K.-H. Munter
Geschäftsstelle der
Arzneimittelkommission der
Deutschen Ärzteschaft
Aachener Str. 233 – 237
50931 Köln
Telefon: 0221 / 4004-525, -528
Telefax: 0221 / 4004-539

WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM

Therapieempfehlung der AkdÄ

Moderation: Prof. Dr. med. R. Lasek, Köln
15.30 – 15.45 Uhr **Einleitung**
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen

15.45 – 16.25 Uhr* **Empfehlung zur Therapie der Herzinsuffizienz**
Prof. Dr. med. K.-O. Haustein, Erfurt

16.25 – 17.05 Uhr* **Empfehlung zur Therapie der Angst**
Priv.-Doz. Dr. med. B. Bandelow,
Göttingen

17.05 – 17.30 Uhr **Pause**

Neue Arzneimittel

Moderation: Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
17.30 – 18.15 Uhr **Neues Arzneimittel – ein Überblick**
Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke, Köln

18.15 – 18.30 Uhr **Stellenwert von Montelukast in der Therapie des Asthma bronchiale**
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht,
Homburg/Saar

18.30 – 18.45 Uhr **Stellenwert neuer Fluorochinolone in der Antibiotikatherapie**
Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

18.45 – 19.15 Uhr **Diskussion**
Dr. med. H. Harjung
Dr. med. W. Niebling

* inkl. 10 Minuten Diskussionszeit

Olanzapin (Zyprexa®)

Zugelassene Indikation

Akut- und Langzeitbehandlung der Schizophrenie.

Wirkung

Olanzapin ist ein neu entwickeltes, sogenanntes atypisches Neuroleptikum („Antipsychotikum“); chemisch handelt es sich um ein Thienobenzodiazepin-Derivat, das strukturelle Ähnlichkeit mit Clozapin (Leponex®) aufweist. (Die unbestrittenen Vorteile von Clozapin können bislang wegen der restriktiven Handhabung nicht bei allen Patienten genutzt werden.) Neurobiochemisch zeigt Olanzapin eine Affinität zu ver-

schiedenen Neurotransmittersystemen, wobei insbesondere die kombinierte Beeinflussung von 5HT₂- und D₂-Rezeptoren (im Verhältnis 3 : 1) ausschlaggebend für die klinische Wirkung zu sein scheint.

In den bisher vorliegenden Studien wurde Olanzapin (5 – 20 mg pro Tag) bei schizophrenen Patienten eingesetzt, die sowohl positive als auch negative Symptome (z. B. Affektverflachung, Antriebsmangel, Sprachverarmung, sozialer Rückzug) aufwiesen; im Vergleich zu Haloperidol (5 – 20 mg) zeigte sich bei positiven Symptomen eine ähnlich gute Wirksamkeit; bei Behandlung der Negativsymptome war Olanzapin überlegen.

Gegenwärtig wird zur Behandlung der Schizophrenie eine Tagesdosis von 5 – 20 mg empfohlen.

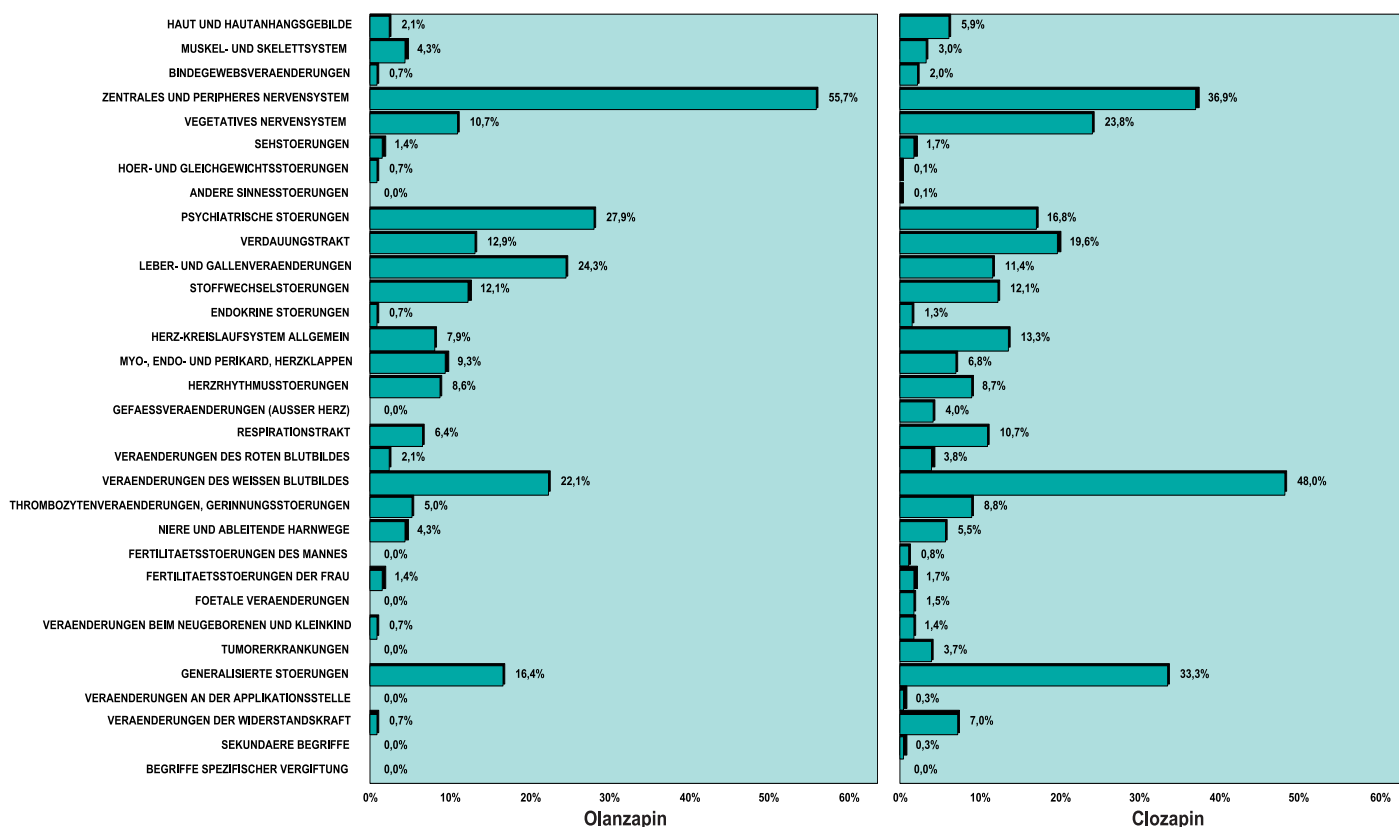
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In placebo-kontrollierten Studien wurden mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % die Symptome Schläfrigkeit und Gewichtszunahme gefunden. Seltener (1 – 10 %) fanden sich Schwindel, Appetitsteigerung, periphere Ödeme, orthostatische Hypotonie, Obstipation und Mundtrockenheit. Zu Beginn der Behandlung kann es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasen kommen.

Die für klassische Neuroleptika typischen Nebenwirkungen auf das extra-

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

SOC-Nebenwirkungsprofil: Olanzapin/Clozapin



Ein Fallbericht kann mehrere UAW beinhalten. Die Prozent-Bezugsgröße ist die Anzahl der Fallberichte. Daher kann der Prozentwert über 100 steigen. Die in AVP veröffentlichten Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) basieren – soweit nicht ausdrücklich anders erwähnt – auf einer Auswertung der in der Phoenix-Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft enthaltenen Berichte aus dem Spontanerfassungssystem zu Arzneimittelnebenwirkungen der Jahre 1990 bis Juni 1998. Es ist zu beachten, daß aus den Daten eines Spontanerfassungssystems keine Aussagen zu absoluten Häufigkeiten (Inzidenzen) des Auftretens von UAW möglich sind.

pyramidal-motorische System (z. B. Parkinsonoid, Dyskinesien, Akathisie) fanden sich im Vergleich zu Haloperidol – ähnlich wie unter Clozapin – signifikant seltener; ebenso gab es bisher keine Hinweise für das Auftreten einer Agranulozytose wie bei dem strukturverwandten Clozapin. Jedoch ist der AkdÄ inzwischen der Verdachtsfall einer Agranulozytose unter Olanzapin gemeldet worden.

Bei Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms ist Olanzapin kontraindiziert.

Kinetik

Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 5 – 8 Stunden erreicht, die Elimi-

nationshalbwertszeit liegt zwischen 27 und 39 Stunden. Olanzapin wird umfassend metabolisiert, wobei die bisher identifizierten mehr als zehn Metaboliten inaktiv sind.

Fertigarzneimittel

Zyprexa® 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg (= 5/ 7,5/ 10 mg Olanzapin)

*Prof. Dr. med. Gerd Laux
Bezirkskrankenhaus Gabersee
Gabersee 7
83512 Wasserburg am Inn*

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

FAZIT

Das neu entwickelte atypische Neuroleptikum (Antipsychotikum) Olanzapin zeigt nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen eine gute Wirksamkeit sowohl bei den positiven als auch bei den negativen Symptomen der Schizophrenie bei gleichzeitig geringer Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Der Stellenwert innerhalb des medikamentösen Spektrums der Schizophreniebehandlung und insbesondere seine Vor- und Nachteile gegenüber Clozapin lassen sich derzeit noch nicht abschließend beurteilen.

HMG-CoA-Reduktasehemmer (CSE-Hemmer): Datenübersicht

Substanz (INN)	Handelsnamen	HWZ (h)	Aktiver Metabolit	Bioverfügbarkeit (%)	Einfluß von Nahrung	Eiweißbindung (%)	Dosis (mg)	Markteinführung	TTK (DM) bei Dosis (mg)*	Ausscheidung renal (%)	Ausscheidung hepatisch (%)
Atorvastatin	Sortis	14	ja	12	nein	>98	10-20 (-80)	02.1997	2.41 (10) 3.67 (20)	2	ganz überwiegend
Cerivastatin	Lipobay	3	ja	60	nein	>99	0,1-0,3	09.1997	2.24 (0,2) 2.65 (0,3)	30	70
Fluvastatin	Cranoc, Local	0,5	nein	24	nein	98	20-40	09.1994	1.57 (20) 2.20 (40)	<6	>90
Lovastatin	Mevinacor	2-4	ja	5	nein	>9%	(10)-20-40-80	04.1989	2.41 (20) 3.67 (40)	ca. 10	>80
Pravastatin	Pravasin, Liprevil	ca. 2	nicht relevant	17	nein	50-60	10-20 (-40)	02.1991	2.18 (10) 3.30 (20)	20	70
Simvastatin	Zocor, Denan	2	ja	5	nein	95	10-20 (40)	06.1990	2.41 (10) 3.67 (20)	ca. 13	ca. 60

* Tagestherapiekosten (TTK) für vergleichbare Dosierungen, mit denen eine LDL-Absenkung um 25-30% erwartet werden kann, sind fett gedruckt

Besonderheiten der einzelnen Substanzen:

- Lovastatin: Marcumar, Warfarin: Prothrombinzeit kann verlängert sein, Überwachung!
- Atorvastatin: höchste prozentuale Absenkung des LDL-Wertes erreich-

bar. Digoxin-Spiegel werden um ca. 20 % erhöht, ggf. Überwachung!

- Die meisten klinischen Daten liegen für Simvastatin und Pravastatin vor, für die die Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität bereits belegt ist.

Es fällt auf, daß nennenswerte Unterschiede nicht bestehen.

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

Vorsicht vor Fehldosierung von Doxazosin (Cardular® PP, Diblocin® PP)!

Der Alpha₁-Rezeptorenblocker Doxazosin hat sich als Antihypertensivum bewährt. Es handelt sich um eine nebenwirkungsarme, langwirksame Substanz, die allerdings durch die periphere Dilatation zu einer reflektorischen Tachykardie führen kann und daher nicht selten mit einer bradykardisierenden Substanz (z. B. Betablocker) kombiniert werden muß.

Die pharmazeutischen Unternehmen Astra und Pfizer haben vor einigen Monaten eine neue Form auf den Markt gebracht: Diblocin®PP und Cardular®PP. Es handelt sich um eine **Retardform** und, wie die Firmen es nennen, um eine „galenische Weiterentwicklung“. Die bisherige nichtretardierte Zubereitungsform wird nicht mehr verfügbar sein.

Dies ist bemerkenswert, weil Doxazosin eine Halbwertszeit von ca. 22 Stunden besitzt. Somit ist bei dem unretardierten Doxazosin bereits eine 24-Stunden-Wirkung gesichert. Nur in Ausnahmefällen wurde bisher zweimal täglich dosiert. Die Firmen legen unter der „PP-Form“ Blutspiegelkurven vor, die gleichmäßiger sind als bei der Standardtherapie. Ob dies tatsächlich ein Vorteil ist, sei dahingestellt. Die von den Firmen vorgelegten klinischen Studien lassen aber weder eine stärkere Blutdrucksenkung noch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zur herkömmlichen Doxazosin-Standardtherapie erkennen.

Die neue Retardform ermöglicht es nun nicht mehr, abgestuft zu dosieren: ob

man will oder nicht, muß man 4 mg geben. Dies ist oft weder notwendig, noch ist es ohne Nachteile. Man ist somit der Dosierungsmöglichkeit von 1 oder 2 mg beraubt – es sei denn, man würde auf Cardular®Uro 1 oder 2 mg bzw. Diblocin®Uro 1 oder 2 mg (Indikation: benigne Prostatahyperplasie) ausweichen. Da sich das Prinzip der Alpha-Rezeptorenblockade bei Miktionsstörungen infolge einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) als wirkungsvoll herausgestellt hat, ist diese Medikation sinnvoll. Man würde allerdings zögern, hier 4 mg einzusetzen, es sei denn, der Patient leidet schon primär unter einer Hypertonie, und man möchte beide Erkrankungen behandeln.

Die von den beiden Firmen synchron vorgenommenen „Verbesserungen“ durch die Retardform führen nur zu Nachteilen bei Patienten und Ärzten:

1. Eine abgestufte Dosierung von 1 bis 4 mg ist nicht mehr möglich, es sei denn, man würde auf die „Uro-Formen“ ausweichen.
2. Viele tausend Patienten, die bisher mit der Substanz gut eingestellt worden sind, müssen umgestellt werden. Soll dies sachgerecht gemacht werden, sind (da die Alphablocker bekanntlich besonders bei schwerer Hypertonie indiziert sind) mehrfach wiederholte Arztbesuche nötig, in vielen Fällen wird sogar eine stationäre Einstellung erforderlich sein. Die Kosten dürften in die Millionen gehen.
3. Es wird mit Sicherheit zu einer erheblichen Verwirrung von Patienten,

Ärzten und Apothekern führen, die praktisch nur dadurch informiert werden, daß die früheren Zubereitungsformen nicht mehr geliefert werden. Wir sind sicher, daß dies bei manchen Patienten zu bedrohlichen Fehldosierungen und Blutdruckspitzen führen wird.

4. Man wird unter diesen Bedingungen den Kollegen, soweit sie nicht auf die „Uro“-Formen (Indikation: BPH) ausweichen wollen (wie erklärt man den Patienten einen solchen Beipackzettel, insbesondere wenn es sich um eine Frau handelt?), anraten müssen, auf Terazosin (Heitrin®) auszuweichen. Diese im wesentlichen wirkgleiche Substanz hat allerdings nur eine Halbwertszeit von 12 Stunden, muß also deshalb häufiger 2 x 1 täglich verordnet werden, steht aber in Dosierungen von 1, 2 und 5 mg zur Verfügung.
5. Laut Herstellerinformation wird die Tablettenhülle scheinbar unverändert im Stuhl ausgeschieden. Man muß damit rechnen, daß es dadurch zu unnötigen Arztbesuchen beunruhigter Patienten kommt, selbst wenn vorab eine entsprechende Aufklärung erfolgte.
6. Wir gehen davon aus, daß die Retardpräparate Cardular®PP und Diblocin®PP deshalb eingeführt wurden, weil Doxazosin bald als Generikum erhältlich sein wird und sich die pharmazeutischen Hersteller durch die „galenische Weiterentwicklung“ elegant einem anstehenden Preisvergleich entziehen können.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler
Medizinische Klinik III
Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9
64276 Darmstadt*

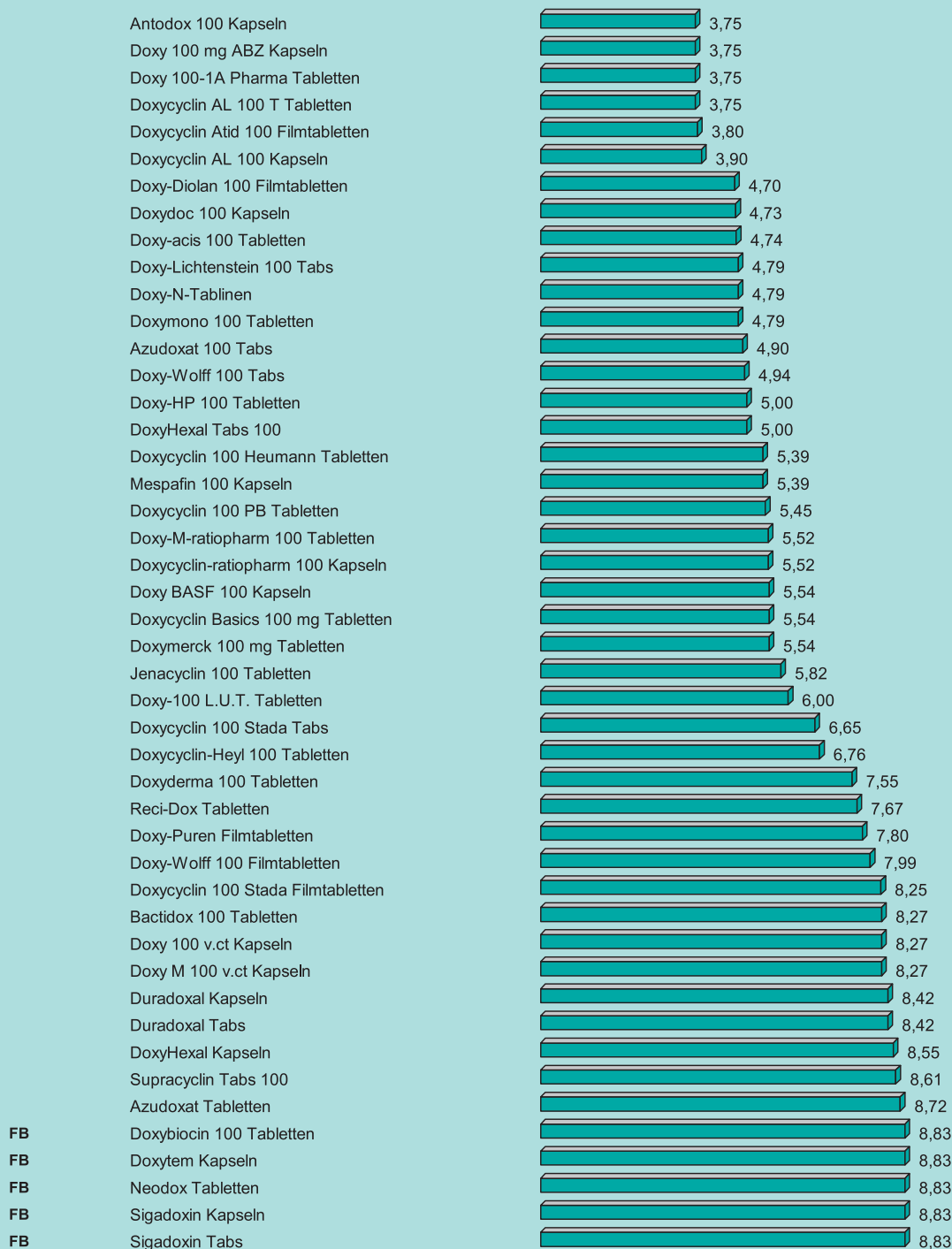
Doxycyclin und Amoxicillin

Antibiotika gehören zu den therapeutisch bedeutsamen Arzneimittelgruppen. Laut Arzneiverordnungs-Report '97 haben die Verordnungen bei den Antibiotika erstmalig im Vergleich zum Vorjahr abgenommen.

Besonders das zur Gruppe der Tetracycline gehörende Doxycyclin und auch das zur Gruppe der Aminopenicilline gehörende Amoxicillin haben bei den Verordnungen einen bedeutenden Stellenwert.

Beide Wirkstoffe können aufgrund der großen Generikauswahl aber preisgünstig verordnet werden. Die für den Preisvergleich aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.

Doxycyclin Kapseln, Tabletten, Filmtabletten, Tabs, 100 mg, 10 Stück, FB: 8,83 DM



Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 01.08.98); alle Preisangaben in DM.

Festbetrag Präparat Packungspreis

Amoxicillin Tabletten, Filmtabletten, 1000 mg, 20 Stück, FB: 43,98 DM

Präparat	Packungspreis
Amoxibeta T 1000 Tabletten	31,95
Amoxicillin AL 1000 Filmtabletten	31,95
Flui-Amoxicillin 1000 Tabletten	31,95
Jephoxin 1000 Filmtabletten	32,11
Amoxi-Lichtenstein 1000 Tabletten	32,93
Amoxi-Tablinen 1000	32,93
Amoxicillin acis 1000 Tabletten	32,93
Amoxi-Hefa 1000 Tabletten	33,12
Amoxillat-1000 Lacktabletten	33,69
Amoxicillin PB 1000 Tabletten	34,59
Amoxi KSK 1000 Tabletten	35,87
AMC-Puren 1000 Tabletten	36,16
Amoxi BASF 1000 Tabletten	36,52
Amoxi-Diolan 1000 Filmtabletten	37,20
Amoxi 1000 v.ct Filmtabletten	37,31
Amoxihexal 1000 Filmtabletten	37,35
Amoxi-Wolff 1000 Tabletten	37,53
Amoxicillin 1000 Heumann Filmtabletten	37,53
Amoxicillin-ratiopharm 1000 Filmtabletten	37,53
Amoximerck 1000 mg Filmtabletten	37,53
Amoxyphen 1g Tabletten	38,66
Amoxicillin-Heyl 1000 Tabletten	38,98
Amoxicillin Basics 1000 mg Filmtabletten	40,95
Amoxicillin Stada 1000 Filmtabletten	41,95
Phamoxi 1000 mg Tabletten	42,50
Amagesan Solutab 1000 Tabletten	43,66
Amagesan Tabletten 1000	43,66
FB Clamoxyl 1g Tabletten	43,98

Amoxicillin Brausetabletten, Tabs, 1000 mg, 20 Stück, FB: 43,98 DM

Präparat	Packungspreis
Amoxicillin AL 1000 Brausetabletten	31,95
Amoxibeta 1000 Tabs	32,11
InfectoMox 1000 Tabs	33,98
Amoxicillin Acis 1000 Brause-/Trinktabletten	34,54
AMC-Puren 1000 Brause Tabs	36,16
Amoxi-Tablinen 1000 BT Brause-/Trinktabletten	36,67
Amoxi 1000 v.ct Brause-/Trinktabletten	37,27
Amoxi-Wolff 1000 Brause-/Trinktabletten	37,53
Amoxicillin 1000 Heumann Brausetabletten	37,53
Amoxicillin-ratiopharm 1000 Brausetabletten	37,53
Amoximerck 1000 mg Brause	37,53
Amoxicillin Stada 1000 Brause-/Trinktabletten	37,55
Amoxyphen Tabs 1g	38,66
Sigamopen Tri Tabs 1g	43,63
FB Amoxibiocin B-Tabs 1000	43,98

Keine Verschreibungspflicht für Coffein-haltige Analgetika-Kombinationen

Der Sachverständigenausschuß für Verschreibungspflicht hat ohne Gegenstimmen, unter verstärkter Beteiligung der Ärzteschaft (neue Zusammensetzung des Ausschusses seit 1.1.1998) beschlossen, seine Entscheidung von 1994 zugunsten der Verschreibungsfreiheit von Kleinpackungen von Coffein-haltigen Analgetika-Kombinationen nicht zu ändern. Diese Entscheidung ist teilweise auf Unverständnis gestoßen und hat auch kritische Kommentare hervorgerufen, es wurde sogar gefordert, den Verschreibungspflicht-Ausschuß aufzulösen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) informiert über die tatsächliche Sachlage.

Auf der Risikoseite nichts Neues: Die Initiative für die Entscheidungsvorlage ging von der Politik, nicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus. Das BfArM legte die Erklärungen der U.S. National Kidney Foundation (NKF) (1) und der Vorstände der Deutschen Nephrologischen Gesellschaften (2), ferner die Daten der wertvollen, vielzitierten Studie von POMMER et al. (3) vor. Es bestätigte damit, daß sich auf der Risikoseite seit der Bewertung durch die Aufbereitungskommission B3 (Neurologie/Psychiatrie) nichts Grundlegendes geändert hat. Nun ist die Studie von POMMER et al. gerade ein Nachweis dafür, daß Analgetika-Kombinationen (sofern sie nicht Phenacetin enthalten) nicht nephrotoxischer sind als beispielsweise Acetylsalicylsäure (ASS) oder Paracetamol alleine; dies gilt insbesondere auch für Coffein-haltige Kombinationen, wie man leicht nachvollziehen kann, wenn in den Daten von POMMER et al. die Menge der mit Coffein kumuliert eingenommenen analgetischen Substanz kalkuliert wird. Das scheinbar höhere nephrotoxische Risiko von Analgetika-Kombinationen gegenüber Mono-

analgetika in dieser Studie hat sich als reiner Dosisseffekt herausgestellt, wie die Mitglieder der Aufbereitungskommission B3 gezeigt haben (4). Die auf Initiative von DE BROE zustandegekommene Erklärung der NKF wurde von berufener Seite kritisiert (5). Doch auch die Daten von DE BROE sprechen eher für eine höhere (!) Nephrotoxizität von Monos als von Kombinationsanalgetika (4).

Nephrologischer Sachverstand: Der Ausschuß tagte unter Beteiligung von MICHIESEN, eines renommierten belgischen Nephrologen, welcher seinerzeit den Aufbau des belgischen Dialysetztes maßgeblich mitbestimmt hat. MICHIESEN legte überzeugend dar, daß DE BROE belgische Prävalenzdaten mit schwedischen und australischen Inzidenzdaten verglichen und zwangsläufig falsche Schlüsse gezogen hat. Darüber hinaus zeigte er auf der Basis der belgischen Inzidenzdaten, daß der Rückgang der Analgetika-Nephropathie in Belgien den exakt gleichen Verlauf nimmt wie vor Jahren in Australien, nur zeitlich um die unterschiedlichen Verbotzeitpunkte für Phenacetin versetzt (6), und dies, obwohl in Belgien nach wie vor Kombinationsanalgetika einen bedeutenden Verkaufsanteil haben. Diese Entwicklung ist in allen europäischen Staaten vergleichbar (7), so daß die Analgetika-Nephropathie in den Staaten, die Phenacetin früh verboten haben, heute eine untergeordnete Rolle spielt. Aussterben wird sie jedoch nicht, da andere Monoanalgetika wie auch Kombinationsanalgetika eine – wenn gleich im Verhältnis zu Phenacetin geringe – Nierentoxizität besitzen.

Neue Zulassung der FDA: Die Food & Drug Administration (FDA) hat kürzlich mit Exedrin® Extra Strength ein neues Arzneimittel mit der Indikation Migräne für den verschreibungsfreien Vertrieb in

den USA zugelassen (8), das die aktiven Bestandteile Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein enthält. Die Wirksamkeitsstudien wurden kürzlich publiziert (9).

Neue Marktzahlen: Dem Verschreibungsausschuß wurden bisher unveröffentlichte vergleichende Marktzahlen auf der Basis der verlässlichen IMS-Daten (Institut für Medizinische Statistik) vorgelegt. Danach ist der Anteil der verkauften Coffein-haltigen Analgetika in Deutschland in den letzten 15 Jahren von über 60% auf unter 30% gefallen (Zähleinheiten), obwohl dem Coffein ein den Analgetika-Verbrauch stimulierender Effekt nachgesagt wird. Der Gesamtverbrauch von etwa 50 Zähleinheiten (ZE) pro Kopf der deutschen Bevölkerung und Jahr ist in den letzten 15 Jahren konstant geblieben. Gleiches gilt für die Schweiz (ca. 30 ZE) und Belgien (ca. 60 ZE), d. h. in Ländern, in denen Kombinationsanalgetika nicht verboten wurden. Erstaunlich ist dagegen ein Anstieg des Gesamtverbrauchs von Analgetika, beginnend unmittelbar mit dem Verbot bzw. der Unterstellung unter die Verschreibungspflicht in Kanada von 43 auf 64 ZE (1995), in Australien von 39 auf 86 ZE (1995), in Schweden von 92 auf 140 ZE (1995). Angesichts einer analgetika-induzierten Mortalität von 1,67 bzw. 0,2 pro 1 Million Kurzanwendungen pro Jahr von ASS bzw. Paracetamol (10) ist dies ein unerwünschter Effekt der regulatorischen Maßnahme.

Literatur

Liste über AkdÄ-Geschäftsstelle AkdÄ

FAZIT

Alles in allem ergab sich auch aus der Sicht der AkdÄ für den Ausschuß für Verschreibungspflicht kein Grund, seine frühere Entscheidung zu revidieren, wonach Kleinpackungen Coffein-haltiger Analgetika-Kombinationen rezeptfrei verkäuflich bleiben.

Und nochmals „Wie verträglich sind Echinacea-haltige Präparate?“

Vor Veröffentlichung dieser Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt (Heft 45/1996, S. A-2970) wurde der Text, wie es aus juristischen Gründen üblich ist, den pharmazeutischen Verbänden und betroffenen Herstellern zur Kenntnis gegeben. Ein führender pharmazeutischer Unternehmer für Echinacea-haltige Präparate beschränkte sich daraufhin nicht auf sachliche Einwände, die – in begründeten Fällen – durchaus berücksichtigt werden.

Ungeachtet der eigenen Argumente wurde unter Berufung auf das Urteil des Oberverwaltungsgerichts Münster vom

20. 11. 1995 „angenommen, daß Sie (die AkdÄ) von der Veröffentlichung des vorgesehenen Beitrags absehen werden.“

Falls die AkdÄ dies nicht innerhalb einer zweitägigen Frist schriftlich bestätige, „würden wir es bedauern, wenn wir nach Ablauf dieser Frist zur Wahrung unserer Rechte anwaltliche bzw. gerichtliche Hilfe in Anspruch nehmen müßten.“ Ein pharmazeutischer Verband äußerte ebenfalls „erhebliche, auch rechtliche Bedenken“ aufgrund dieses Urteils.

Das OVG hatte hierbei jedoch lediglich festgestellt, daß die AkdÄ vor Abschluß

eines laufenden Stufenplanverfahrens nach § 63 AMG die Ärzteschaft nicht über Einzelheiten des betreffenden Verfahrens informieren bzw. diese nicht kommentieren dürfe. Ein Stufenplanverfahren für Echinacea-haltige Arzneimittel lag aber im o. g. Fall nicht vor.

Dieses Beispiel gibt jedoch zur Frage Anlaß, inwieweit auf Herstellerseite ein Interesse an Arzneimittelsicherheit besteht. Wir – die AkdÄ – jedenfalls, stehen zu unserem Gründungsauftrag aus dem Jahre 1911, die deutsche Ärzteschaft unabhängig und objektiv zu informieren.

Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteil,
Erfurt

Supplementierung von Calcium und Vitamin D₃ jenseits des 65. Lebensjahres: Nützlich für Knochendichte und -stabilität

B. Dawson-Hughes und ihre Arbeitsgruppe in Boston supplementierten bei 176 Männern und 213 Frauen jenseits des 65. Lebensjahres **täglich 50 mg Calcium plus 700 I. E. Vitamin D₃** oder Placebo.

Es handelte sich um eine noch gehfähige Gruppe von Menschen, die direkt angeschrieben oder über Informationsveranstaltungen erreicht wurden. Ausschlußgründe für die Teilnahme an der Studie waren z. B. Krebserkrankungen, Hyperparathyreoidismus sowie relevante Therapien mit osteotropen Substanzen wie Estrogene u. a. Hormone, Bisphosphonate, Fluoride. Die Doppelblindstudie lief über drei Jahre. Kontrollparameter waren die Knochendichte sowie Laborkontrollen; klinische Frakturereignisse wurden mit Hilfe von Krankenhausberichten verifiziert.

Im Vergleich zur Placebogruppe hatten die Calcium/Vitamin D-Supplementierten nach einem Jahr an allen Meßstellen (Femur, Wirbelsäule, Gesamtkörper) eine signifikant höhere Knochendichte,

nach dem 2. und 3. Jahr war die Signifikanz nur bei der Gesamtkörpermessung ersichtlich. Unter der Therapie lagen die Marker des Knochenumbaus niedriger, wobei Frauen stets höhere Werte als Männer aufwiesen. Die Zahl erstmaliger nicht-vertebraler Knochenbrüche betrug in der Placebogruppe (202 Personen) 26 – in der Calcium/Vitamin D-Gruppe (187 Menschen) ereigneten sich 11 derartige Frakturen.

Aus ihren Daten leiten die Autoren ab, daß diese Form der Supplementierung bei älteren Menschen eine mäßige Verminderung des Knochendichteverlustes bewirkt und die Zahl nicht-vertebraler Knochenbrüche reduziert.

Aus europäischer Sicht ist interessant, daß das Ergebnis den Daten aus Lyon/Frankreich entspricht, die 1992 von Chapuy et al in der gleichen Zeitschrift publiziert wurden und den Nutzen der Optimierung der Calcium- und Vitamin D-Zufuhr bei Älteren hinsichtlich der Skelettstabilität belegen. Für die USA wurde eine etwas Calcium- und

Vitamin D-reichere Versorgung angenommen, offenbar ist das bei älteren Menschen nicht unbedingt so. Vermutlich kann die Wirksamkeit einer solchen Supplementierung noch gesteigert werden, wenn der Arzt aufgrund einer Anamneseerhebung und Untersuchung das Risiko eines Calcium- und Vitamin D-Mangels einengt und damit die Prophylaxe noch gezielter durchführt.

Literatur

1. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: Effect of calcium and Vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 337: 670 – 676 (1997)
2. Chapuy MC et al.: Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 327: 1637-1642 (1992)

Prof. Dr. med. R. Ziegler, Heidelberg

FAZIT

Eine Supplementierung von 50 mg Calcium und 700 I.E. Vitamin D₃ hat bei über 65jährigen einen positiven Effekt auf die Knochenstabilität.

„... und wünschen wir in unserer Zeitschrift nur positive Ergebnisse zu veröffentlichen.“

Jeder publizierende Wissenschaftler weiß – oder besser meint zu wissen –, daß Arbeiten ohne positive Resultate nicht oder nur mit erheblicher Verzögerung veröffentlicht werden. Die hier referierte Arbeit von *Ioannidis* hat zwar die Berechtigung dieser Ansicht nicht allgemeingültig bewiesen, aber immerhin anhand einer Analyse von etwa 100 AIDS-Studien mit zusammen etwa 40.000 Patienten überzeugend dargelegt, daß die eingangs geschilderte Auffassung keineswegs ein Vorurteil ist.

Positive Ergebnisse wurden hochsignifikant schneller als negative veröffentlicht: 4,3 vs. 6,5 Jahre, gerechnet vom Beginn der Studie ($p < 0,001$). Dieser Unterschied ist keineswegs durch eine unterschiedliche Studiendauer bedingt, wie der Vergleich der Zeiten zwischen Fertigstellung und Publikation zeigt: 1,7 vs. 3 Jahre ($p < 0,001$). Der Autor nennt 8 Studien, die 6 Jahre nach Beginn noch nicht veröffentlicht waren, 7 davon mit negativem Ausgang. Im Gegensatz dazu hatten alle 5 Studien, die innerhalb von weniger als 3 Jahren publiziert worden waren (und dies in herausragenden Fachzeitschriften), positive Aussagen zum Inhalt.

Bei dem Problem geht es um mehr als die Eitelkeit der betroffenen Autoren. Vielmehr kann eine systematische Vernachlässigung von Studien mit negativen Ergebnissen zu einer Schieflage („publication bias“) in der Literatur führen, Wirkungen gleich welcher Art werden gedanklich überschätzt. Dieser Effekt ist sowohl aus wissenschaftlicher

Sicht als auch unter gesundheitspolitischen und ökonomischen Gesichtspunkten fatal, Präparate oder Verfahren werden als Folge der Überbewertung unverhältnismäßig oft verschrieben oder angewandt.

Es ist daher ein Verdienst des Verfassers ebenso wie der Herausgeber von JAMA, dieses Problem zum Gegenstand eines vergleichsweise umfangreichen Beitrags gemacht zu haben.

Leider enthält die Arbeit nach Ansicht des Referenten einen methodischen Fehler. Der Autor spricht nur generell von Studien mit negativen Resultaten, ohne zu differenzieren. Neben dem von ihm wohl gemeinten Typ (von Studien), die eine Antwort auf Studien mit positiven Folgerungen darstellen, gibt es – mindestens theoretisch – auch Studien mit negativem Ausgang, bei denen ein positiver Befund weder wahrscheinlich noch von irgend jemand ernsthaft behauptet worden ist. So muß die Zurückhaltung von Herausgebern und Reviewern gegenüber Arbeiten mit negativem Ausgang durchaus nicht reine Willkür (oder Schlimmeres) sein.

Was ist zu tun, um die Folgen der unerfreulichen Situation zu mindern?

- **Erstens** sollten die Autoren von Studien mit negativen Ergebnissen ihren Widerspruch zu Veröffentlichungen mit positiven stärker herausstellen, statt diese (wohl aus dem Wunsch heraus, die eigenen Resultate nicht infrage zu stellen) eher beiläufig zu

besprechen. Die Autoren sollten sich u. U. auch nicht scheuen, ihre Arbeit ausdrücklich als einen Beitrag zur Verminderung des Entstehens eines „publication bias“ zu kennzeichnen.

- **Zweitens** sollten die Herausgeber/Reviewer wissenschaftlicher Zeitschriften vermeiden, Arbeiten mit unerwarteten Ergebnissen (häufig negativen) schärfer nach methodischen Mängeln zu durchsuchen als solche mit erwarteten positiven. Vielmehr muß eine gleichgewichtete Bewertung unabhängig vom Resultat angestrebt werden.
- **Drittens** müssen die Verfasser von Übersichtsarbeiten (sog. Metaanalysen) die Möglichkeit einer Publikations-Schieflage („publication bias“) sorgfältig beachten.

Literatur

Ioannidis, JPA: Effect of the Statistical Significance of Results on the Time to Completion and Publication of Randomized Efficacy Trials. JAMA 279: 281 – 286 (1998)

Prof. Dr.-Ing. P. Koeppe, Berlin

FAZIT

Die gegenwärtig deutliche Verzögerung – oder sogar Ablehnung – der Veröffentlichung von Studien mit negativem Ergebnis führt zu einer Schieflage in der Literatur („publication bias“), d. h. einer Überbewertung von Wirkungen gleich welcher Art. Angesichts der grundsätzlichen Bedeutung und der praktischen Konsequenzen muß dieser Effekt in Zukunft stärker beachtet werden.

Alendronat verhindert postmenopausalen Knochensubstanzverlust bei Frauen ohne Osteoporose

Die hier vorliegende Studie, die doppelblind, randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurde, verglich Placebo, 1 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Alendronat über zwei Jahre. Ab einer Dosierung von 5 mg war eine deutliche Wirkung

nachweisbar. Diese Dosis wurde – wie zu erwarten – besser vertragen als die höheren.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß auf der Basis von Wirksamkeits- und Sicherheitsüberlegungen 5 mg

Alendronat als die optimale Dosis für die Verhütung des postmenopausalen Knochensubstanzverlustes erscheinen. Die befürchtete Ösophagitis wurde in der 5- und 10 mg-Gruppe nicht beobachtet.

Literatur

McClung M et al.: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 128: 253-261 (1998)

HÖ

Vorbeugung eines Knochenverlustes bei postmenopausalen Frauen unter 60 Jahren durch Alendronat

Eine amerikanische Arbeitsgruppe (D. Hosking et al.) verglich die Knochendichte bei Patientinnen, die 2,5 mg und 5 mg Alendronat, eine Estrogen/Gestagen-Kombination oder Placebo erhielten.

Die Studie bietet große Zahlen (Alendronat/Placebo: 1.174 Frauen, Estrogen/Gestagen-Kombination: 435 Frauen). Die Autoren zeigten, daß die Wirkung von Alendronat dosisabhängig ist: 2,5 mg Alendronat/Tag wirkten weniger

als 5 mg/Tag. Die Estrogen/Gestagen-Therapie war um einen geringen Prozentsatz effektiver als eine Alendronat-Dosis von 5 mg. Die Autoren folgerten, daß Alendronat den Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen unter 60 Jahren fast genauso wirksam verhindert wie eine Estrogen/Gestagen-Kombination.

Eine andere umfangreiche Studie (DM Black et al.) kam grundsätzlich zu gleichen Schlüssen.

Es sei noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, daß Alendronat mit reichlich Flüssigkeit nüchtern eingenommen werden muß, da Fälle von Ösophagus-schäden berichtet wurden (siehe AkdÄ-Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt 95: 22, A-1404 [29.5.1998]).

Literatur

1. Hosking D et al: Prevention of Bone Loss with Alendronate in Postmenopausal Women under 60 Years of Age. *N Engl J Med* 338: 485 – 492 (1998)
2. Black DM et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348: 1535 – 1541 (1996)

HÖ

Mefloquin zur Malariaphylaxe

In einer Metaanalyse von 10 randomisierten kontrollierten Untersuchungen mit 2750 Teilnehmern wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Mefloquin (Lariam®) bei der Malaria-Phylaxe erfaßt.

Die Wirksamkeit von Mefloquin war deutlich größer als die von Placebo, aber nicht signifikant besser als die von Doxycyclin. Die Abbruchrate war bei Mefloquin signifikant höher als bei Placebo. Auch im Vergleich mit anderen Chemoprophylaktika (Doxycyclin, Chloroquin, Chloroquin + Proguanil) be-

stand ein Trend zu einer höheren Abbruchrate bei Mefloquin; dieser Trend war jedoch nicht signifikant. Häufigste unerwünschte Wirkungen von Mefloquin waren Schlafstörungen, Müdigkeit und Diarrhöen.

Literatur

Croft A., Garner P: Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *Brit Med J* 315: 1412 – 1416 (1997)

Prof. Dr. med. Hasso Scholz, Hamburg

FAZIT

Insbesondere wegen der hohen Abbruchrate und der dadurch eingeschränkten Wirksamkeit wird Mefloquin nicht für die Routineprophylaxe der Malaria empfohlen. Mefloquin sollte als Malariaphylaktikum nur in Gegenden mit Chloroquin-resistenter Malaria verwendet werden.