

kologen und Pathologen an speziellen Zentren erfolgen.

Die Untersuchung von PC-Familien nach klinischen und genetischen Gesichtspunkten, die prospektive Beobachtung der Tumorinzidenz in den betreffenden Familien unter Einbeziehung von Keimbahnmutationsdaten sowie von soziodemographischen und epidemiologischen Parametern und die Identifizierung neuer für Pankreaskarzinome prädisponierender Keimbahnmutationen könnten dazu beitragen, die für die Bewertung des individuellen genetisch bedingten Risikos für PC erforderliche Datengrundlage zu schaffen.

Die für eine überregionale Erfassung und klinisch-genetische Analyse von PC-Familien notwendige Infrastruktur steht mit der nationalen Fallsammlung für familiäres Pankreaskarzinom (FaPaCa) der Deutschen Krebshilfe zur Verfügung.

Manuskript eingereicht: 17. 9. 2001, revidierte Fassung angenommen: 23. 4. 2002

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2002; 99: A 2489–2495 [Heft 38]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Rieder
Institut für Klinische Genetik
Klinikum der Philipps-Universität
Bahnhofstraße 7
35037 Marburg
E-Mail: riederh@mail.uni-marburg.de

Weitere Informationen im Internet
<http://www.med.uni-marburg.de/fapaca>;
E-Mail: fapaca@mail.uni-marburg.de

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Amoxicillin-Clavulansäure als mögliche Ursache schwerer Lebererkrankungen

von
Prof. Dr. med. Ursula Gresser

in Heft 8/2002

Keine neuen Erkenntnisse

Die Kombination Amoxicillin und Clavulansäure wird seit etwa 20 Jahren zur Therapie von bakteriellen Infektionen erfolgreich eingesetzt. Sie ist in 123 Ländern zugelassen und ist mit bisher etwa 1 Milliarde Verordnungen eines der am häufigsten eingesetzten Antibiotika überhaupt. Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit sind für die Behandlung verschiedener infektiologischer Indikationen gut belegt. Zahlreiche Studien neueren Datums zur Therapie von Infektionen der Atemwege, Prophylaxe vor chirurgischen Eingriffen und zur Therapie postoperativer Infektionen zeigen keine Verringerung der Wirksamkeit oder der Sicherheit der Kombination im Vergleich zu Amoxicillin. Wie auch bei anderen Antibiotika ist es seit langem bekannt, dass es bei der Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure gelegentlich zu einem asymptomatischen mäßigen Anstieg der Leberwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase) kommen kann. In seltenen Fällen wurden auch Hepatitis und cholestatische Gelbsucht beobachtet.

Diese Erkenntnis ist bereits seit 1988 in der Fachinformation des Präparates dokumentiert. Damit sind diese unerwünschten Wirkungen auch dem verschreibenden Arzt seit langem zugänglich. Es ist ebenfalls lange bekannt, dass die Symptome vor, während oder in einigen Fällen erst ei-

nige Wochen nach der Therapie auftreten können. Die im Artikel von Gresser zusammengetragenen Fakten sind also weder neu oder kommen überraschend. Es ist eine Zusammenstellung publizierter Fälle von hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen, die von der Autorin erst kürzlich auch in englischer Sprache publiziert worden sind. Die Arbeit zieht allerdings Folgerungen aus den vorgestellten Daten, die nicht gerechtfertigt sind, wenn eine neutrale Erwägung des Nutzens von Amoxicillin-Clavulansäure gegen das Risiko abgewogen wird. Im Einzelnen möchten wir auf folgende Punkte aufmerksam machen:

Der Vorwurf, dass die Inzidenz von arzneimittelbedingten hepatischen Nebenwirkungen unklar ist, trotz „Bemühungen staatlicher Überwachungsorganisationen“ ist ein schwerer pauschaler Vorwurf, der nicht belegt wird, aber impliziert, dass von dieser Seite Aufgaben nicht sachgerecht erfüllt werden.

Wie richtig ausgeführt wird, kann das Auftreten seltener Ereignisse durch klinische Studien nicht zuverlässig festgestellt werden. Eine geeignete Methode zur Sicherheitsanalyse ist eine Metaanalyse aller behandelten Patienten. Auch nach der Zulassung sind gut durchgeführte Metaanalysen, wie zum Beispiel an 38 500 mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelten Patienten, gut geeignet zur Bewertung des Sicherheitsaspektes. Leider fehlt die entsprechende Arbeit bei der Bewertung.

Uns ist nicht bekannt, dass die Sicherheit von Amoxicillin-Clavulansäure mit Daten aus einer Publikation von 1981 beworben werden soll. Als Grundlage für die Bewerbung dient unseres Wissens nach vielmehr die aktuelle Fachinformation.

Die Wirkung des Beta-Lactamase-Inhibitors in einer „Verdünnung von 1:14“ wird angezweifelt. Vermutlich ist von der Autorin der Wirkmechanismus der Clavulansäure nicht richtig interpretiert. Er hängt nicht von dem Verhältnis ab, sondern von der eingesetzten Menge. Was darüber hinaus „eine dosisunabhängige, immunologische Reaktion des verringerten Anteils der Clavulansäure“ bedeuten

soll, bleibt unklar. Es handelt sich damit um eine Vermutung.

Die Autorin nimmt Stellung zu vergleichbaren Inhibitoren-/Penicillin-Kombinationen. Leider sind die Angaben weder vollständig noch sorgfältig recherchiert. Auch bei anderen Kombinationen sind Fälle von Cholelithen oder deren Symptome bekannt und publiziert. Die Fachinformation eines der Präparate weist entsprechend darauf hin. Dagegen wird mehrfach aus der eigenen Übersichtsarbeit (2001) zitiert, wobei der Eindruck entstehen kann, es handele sich dabei um eine Originalpublikation. Eigene Fälle finden sich dort nicht.

Da es in der Arbeit keinerlei Hinweise auf Verordnungszahlen der Kombination gibt, kann die nicht belegte Folgerung der Autorin (ein erhöhtes Risiko) und der Hinweis auf die „Notwendigkeit einer besonderen Sorgfalt und längerfristigen Kontrolle der Leberwerte“ zu einer nicht gerechtfertigten Verunsicherung bei der Auswahl eines bewährten Antibiotikums führen.

Literatur bei den Verfassern

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode, Berlin
 Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
 Dieter Adam, München
 Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Berlin

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode
 Zentralklinik Emil von Behring
 Lungenklinik Hecheshorn
 Zum Hecheshorn 33
 14109 Berlin

Schlusswort

Die von Professor Lode/Berlin unterzeichnete Stellungnahme der Professoren Adam, Lode und Stahlmann zeigt, wie wichtig es ist, auch bei schon lange zugelassenen Medikamenten das Auftreten von Nebenwirkungen im Auge zu behalten.

Adam, Lode und Stahlmann weisen darauf hin, dass zahlreiche Studien neueren Datums keine Verringerung der Wirksamkeit von Amoxicillin/Clavulansäure im Vergleich zu Amoxicillin zeigen. Dies ist nachvollziehbar, geht aber am Thema der Übersichtsarbeit

vorbei, die sich mit hepatischen Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure befasst.

Eine wichtige Ergänzung meiner Übersichtsarbeit sind die von Herrn Lode bekanntgegebenen Verordnungszahlen, die mir von der Herstellerfirma nicht zur Verfügung gestellt wurden, sodass mir eine Gegenüberstellung der Nebenwirkungszahlen mit den Verkaufszahlen nicht möglich war. Die Zahlen sind beeindruckend: 123 Länder, etwa eine Milliarde Verordnungen beziehungsweise behandelte Patienten. Bei einem so häufig eingesetzten Medikament besteht eine besondere Verantwortung, die Nebenwirkungen zu beobachten.

Ich habe in meiner Übersichtsarbeit darauf hingewiesen, dass die Epidemiologie arzneimittelinduzierter toxischer Lebererkrankungen trotz Bemühen verschiedener staatlicher Überwachungsorganisationen unklar ist und die Gründe hierfür erläutert. Den Gedanken von Herrn Lode, hieraus den Überwachungsorganisationen einen Vorwurf zu machen, kann ich nicht nachvollziehen.

Herr Lode bemängelt eine unvollständige Zitierung der Literatur, teilt aber nicht mit, welche Publikationen er vermisst.

Ich danke Herrn Lode für die Mitteilung, dass die Sicherheit von Amoxicillin/Clavulansäure mit der aktuellen Fachinformation beworben wird, nicht mit Studienunterlagen und darf aus der aktuellen Fachinformation eines Amoxicillin/Clavulansäure-Präparates zitieren: „[...] Die Leberfunktionsstörungen sind im allgemeinen reversibel. Sie können jedoch schwer sein. In extrem seltenen Fällen ist über letale Verläufe berichtet worden [...]“.

Hier weicht die Fachinformation von der Einschätzung von Herrn Lode ab, wie in Absatz 1 seines Leserbriefes zu lesen ist: „[...] gelegentlich [...] asymptomatischer mäßiger Anstieg der Leberwerte [...] in seltenen Fällen [...] Hepatitis und cholestatische Gelbsucht [...]“.

Die Arbeit im Deutschen Ärzteblatt ist eine Zusammenfassung einer im April 2001 erschienenen englischen Publikation im European Journal of Medical Research, bei welchem die

Professoren Adam und Lode als Editors und Gutachter tätig sind. Beachtung fand erst die Publikation im Deutschen Ärzteblatt – ein deutliches Signal an all diejenigen, die Publikationen in deutschsprachigen Fachzeitschriften belächeln.

Herr Lode stellt die These auf, auch bei anderen Kombinationen seien Fälle von Cholelithen bekannt und publiziert. Leider bleibt er hierfür den Beleg schuldig. Nebenwirkungen anderer Medikamente egalieren nicht die Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure. Es wäre ja zu schön, wenn man Nebenwirkungen gegeneinander aufrechnen könnte – das geht aber nicht. Jeder Patient ist ein Einzelgeschick, und jeder durch eine vermeidbare Nebenwirkung geschädigte Patient ist einer zu viel. Ich empfehle deshalb, Nebenwirkungsberichte nicht wegzudiskutieren, sondern ernst zu nehmen. Im Übrigen bleibt es dem Arzt unbenommen, die medikamentöse Therapie bei seinen Patienten entsprechend seinen persönlichen Vorlieben und Erfahrungen zu gestalten. Der Wissenschaftler hat die Pflicht, den klinisch tätigen Arzt aktuell über Chancen und Risiken zu informieren.

In diesem Sinne ist die kritische Diskussion wünschenswert.

Prof. Dr. med. Ursula Gresser
 Praxisklinik Sauerlach
 Tegernseer Landstraße 8
 82054 Sauerlach
 E-Mail: info@praxisklinik-sauerlach.de

Diskussionsbeiträge

Zuschriften zu Beiträgen im medizinisch-wissenschaftlichen Teil – ausgenommen Editorials, Kongressberichte und Zeitschriftenreferate – können grundsätzlich in der Rubrik „Diskussion“ zusammen mit einem dem Autor zustehenden Schlusswort veröffentlicht werden, wenn sie innerhalb vier Wochen nach Erscheinen der betreffenden Publikation bei der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion eingehen und bei einem Umfang von höchstens einer Schreibmaschinenseite (30 Zeilen mit je 60 Anschlägen, Literaturverzeichnis mit bis zu vier Zitaten) wissenschaftlich begründete Ergänzungen oder Entgegnungen enthalten. Für Leserbriefe anderer Ressorts gelten keine besonderen Regelungen (siehe regelmäßige Hinweise). **DÄ/MWR**