

## Zerebrale Mangeldurchblutung

arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus. Die präventive Wirksamkeit einer sorgfältigen antihypertensiven Therapie und einer guten Stoffwechseleinstellung beim Diabetes mellitus sind durch zahlreich kontrollierte Studien erwiesen.

Risikofaktoren zweiten Grades sind Nikotin, Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen. Während diese drei Risikofaktoren *allein* nicht mit einem wesentlich erhöhten Hirninfarktrisiko einhergehen, potenziert ihre Kombination mit einem Risikofaktor ersten Grades das Morbiditätsrisiko erheblich.

### 8 Gefäßchirurgische Therapie

Beim Nachweis umschriebener Stenosen an der Arteria carotis interna oder der Arteria vertebralis in ihrer extrakraniellen Verlaufsstrecke sowie bei Stenosen der großen supraaortischen Gefäßabgänge, ist eine operative Rekonstruktion des Arterienlumens zu erwägen. Die exakte Indikationsstellung zur gefäßchirurgischen Therapie kann, da eine Vielzahl von Faktoren im konkreten Einzelfall zu berücksichtigen ist, auf knappem Raum nicht abgehandelt werden. Sie ist an anderer Stelle ausführlich beschrieben (2, 3, 18).

Die einseitige Stenose der Arteria carotis interna stellt dann eine Indikation für die Operation dar, wenn diese in ihrem Gefäßversorgungsgebiet zu Mangeldurchblutungen entweder mit vorübergehenden oder auch manifesten neurologischen Ausfallserscheinungen leichter Art geführt hat. Eine beidseitige Karotisstenose stellt beim Syndrom der intermittierenden Ischämie eine absolute Operationsindikation dar. Das gleiche gilt für den einseitigen Karotis-interna-Verschluß in Kombination mit einer Stenose der gegenseitigen Arteria carotis interna. Auch bei persistierenden neurologischen Ausfällen leichter Art ist bei dieser Patientengruppe die gefäßchirurgische Therapie aus prophylaktischen Gründen indiziert. Ein einseitiger Vertebralisverschluß allein stellt in der Regel keine Operationsindika-

tion dar. Bei einer doppelseitigen Vertebralisabgangsstenose oder einer einseitigen Vertebralisstenose und Verschluß beziehungsweise Hypoplasie der gegenseitigen Arteria vertebralis ist die Operation der Gefäßstenose zu erwägen, wenn entsprechende transitorische oder manifeste Durchblutungsstörungen im vertebrobasilären Kreislauf vorliegen.

Subklaviastosen proximal des Abgangs der Arteria vertebralis mit typischem Subclavian-Steal-Syndrom stellen eine Indikation zur Operation dar. Bei gleichzeitiger Karotis- und Vertebralisstenose wird in der Regel den Karotisstenosen bei der Operation der Vorzug gegeben.

### 9 Extra-intrakranielle Anastomosenoperation

Abgesehen von den extrakraniellen Gefäßstenosen besteht heute auch beim Verschluß der Arteria cerebri media oder der Arteria carotis interna die Möglichkeit, eine extra-intrakranielle Anastomosenoperation durchzuführen, wobei die Arteria temporalis superficialis auf einen Mediaast verpflanzt wird. Die Auswahl der Patienten für die Operation muß jedoch nach strengen Kriterien vorgenommen werden (9, 10, 11).

### 10 Krankengymnastische Übungsbehandlung, Sprachtherapie

Von entscheidender Bedeutung für die Rehabilitation der Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie ist neben den medikamentösen Maßnahmen eine von Anfang an konsequent betriebene krankengymnastische Übungsbehandlung und bei Patienten mit dysphasischen Störungen eine gezielte Sprachtherapie. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß das Ausmaß des neurologischen Defektsyndroms nach durchgemachter Ischämie wesentlich von einer möglichst frühzeitig eingeleiteten, und über eine lange Rehabilitationsphase begleiteten, physikalischen Therapie abhängig ist.

## Zusammenfassung

Für die medikamentöse Behandlung der zerebralen Mangeldurchblutung steht bis heute kein vaso- oder stoffwechselaktives Präparat zur Verfügung, das eine langanhaltende Verbesserung der Durchblutung in mangeldurchbluteten Gehirnabschnitten zu erzielen vermag. Aufgrund eigener Untersuchungen bei Patienten mit akuter oder subchronischer zerebraler Ischämie und anhand der Literatur wird ein Überblick über die Wirkung eines großen Teils der im Handel befindlichen Medikamente auf die Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns beim Menschen gegeben.

Bei der Therapie des Akutstadiums der zerebralen Ischämie stehen Hirnödembehandlung, Digitalisierung des Herzens, Blutdruckstabilisierung sowie Maßnahmen zur Verbesserung der Blutviskosität und Mikrozirkulation im Vordergrund.

Für die Langzeittherapie und Prophylaxe können neben der Ausschaltung von Risikofaktoren und Maßnahmen, die einer Progredienz der allgemeinen Arteriosklerose entgegenwirken, bei ausgewählten Patientenkollektiven die Antikoagulantienbehandlung mit Dicumarinderivaten und die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen werden. Bei operablen stenosierenden Erkrankungen der zuführenden und intrakraniellen Hirngefäße ist unter Berücksichtigung einer strengen Indikationsstellung die gefäßchirurgische oder mikroneurochirurgische Therapie angezeigt.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:  
Professor Dr. med.  
Horst Herrschaft  
Leitender Arzt  
der Neurologischen Klinik  
Niedersächsisches  
Landeskrankenhaus Lüneburg  
Wienebütteler Weg 1  
2120 Lüneburg

UNSPECIFISCHE ENTZÜNDUNGEN:

# Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistica

Indikationen, Nebenwirkungen und Therapiekosten<sup>1)</sup>

Rudolf Gross und Volker Schulz

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln  
(Direktor: Professor Dr. Rudolf Gross)

## 1. Indikationen für die antiphlogistische Therapie

In Tabelle 1 werden zehn wichtige Indikationen oder Indikationsgruppen für die antiphlogistische Behandlung aufgeführt. Dabei werden die therapeutischen Anwendungen der drei Hauptvertreter der nichtsteroidalen Antiphlogistica, Azetylsalicylsäure, Phenylbutazon und Indometazin denen der Glucocorticoide (Cortisol-Derivate) gegenübergestellt. Mit Ausnahme der *Polymyalgia rheumatica* (vorwiegender Befall der Schulter- und Beckengürtelmuskulatur bei über 60jährigen Patienten, oft kombiniert mit Riesenzell-Arteriitis) sind bei diesen Erkrankungen und Syndromen zuerst die nichtsteroidalen Entzündungshemmer indiziert. Unter dieser Therapie tritt der Behandlungserfolg nicht immer sofort, sondern oft erst nach zwei bis fünf Tagen ein. Bleibt die Wirkung bei ausreichender Dosierung jedoch länger als acht Tage aus, so sollte man, wenn möglich, auf ein nichtsteroidales Antiphlogisticum aus einer anderen chemischen Gruppe<sup>2)</sup> überwechseln. Tritt auch dann keine Besserung ein, so stellt sich die Frage nach der zusätzlichen Anwendung von Glucocorticoiden.

Beim *Rheumatischen Fieber* werden Glucocorticoide jedoch in der Regel bereits primär mit eingesetzt, wenn eine Karditis nachgewiesen ist. Ob dadurch längerfristig der Verlauf dieser Erkrankung günstig beeinflusst wird, ist nach wie vor ungeklärt.

Azetylsalicylsäure muß beim *Rheumatischen Fieber* bis zur Grenze der Toxizität (4 bis 6 g/Tag, bei Kindern 100 mg/kg/Tag) dosiert werden.

Indometazin soll bei den in der Regel jugendlichen Patienten nicht gegeben werden.

Bei der *Chronischen Polyarthrit* (Rheumatoide Arthritis neuerer Nomenklatur) werden in Deutschland vorwiegend die neueren Antiphlogistica, insbesondere das Indometazin, angewendet. In den USA steht auch bei dieser Indikation nach wie vor das Aspirin® an der Spitze des Therapieplanes. Glucocorticoide sollten allenfalls befristet und in niedriger Dosierung bei „akuten Rheumaschüben“ angewendet werden.

Bei *entzündlich aktivierten Arthrosen* ist Indometazin insbesondere im Falle einer Coxitis das Mittel der Wahl. Da Glucocorticoide gleichzei-

Für einige entzündliche Erkrankungen, darunter *Rheumatisches Fieber*, *Morbus Bechterew* und *Gicht-Arthritis*, liegen besonders günstige Erfahrungen mit ganz bestimmten nichtsteroidalen Antiphlogistica vor. Die therapeutische Wirkung wird manchmal erst nach zwei bis fünf Tagen erkennbar. Neben gruppenspezifischen gastrointestinalen Nebenwirkungen gibt es weitere, mit denen nur einzelne Präparate belastet sind. Unter letzteren sind aplastische Syndrome durch Phenylbutazon und zentralnervöse Störungen durch Indometazin besonders zu beachten.

tig bestehende Osteopathien verschlimmern können, sollten sie bei dieser Indikation möglichst nicht systemisch gegeben werden.

Beim *Reiterschen Syndrom* (postinfektiöse Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis, insbesondere nach Darminfekten) sind Phenylbutazon und Indometazin und bei schweren Fällen Glucocorticoide die Mittel der Wahl.

Das *Fibrositis-Syndrom* oder der extraartikuläre Rheumatismus („Weichteilrheumatismus“, Bursitis, Tendopathien, Periarthritis humeroscapularis et coxae, Epicondylitis humeri, Radikulitis) kann je nach der Schwere der Symptome mit allen Antiphlogistica behandelt werden.

Ähnliches gilt für die *Psoriasis-Arthritis*, die bei etwa zehn Prozent der Patienten mit Psoriasis auftritt.

Bei der *Gicht-Arthritis* und der *Thrombophlebitis* ist Phenylbutazon besonders gut wirksam. ▷

<sup>1)</sup> Eine einführende Arbeit zu den Themen Geschichtliches, Wirkungsweise und Präparate wurde in Heft 43/1979, Seite 2821 ff. veröffentlicht.

<sup>2)</sup> Dt. Ärztebl. Heft 43/1979, Seite 2826 ff., Tabelle 2

**Tabelle 1: Empfehlungen für die antiphlogistische Therapie bei zehn entzündlichen Erkrankungen und Syndromen**

Indikationen	Glucocorticoide	Azetylsalizylsäure	Phenylbutazon	Indometazin
Rheumatisches Fieber	*	***	*	0
Chronische Polyarthrit	*	**	0	***
Morbus Bechterew	*	*	***	***
Aktivierte Arthrosen	0	**	*	**
Reitersches Syndrom	*	*	**	**
Fibrositis-Syndrom	*	**	**	**
Polymyalgia rheumatica	***	0	0	0
Psoriasis-Arthritis	*	*	**	**
Gicht-Arthritis	0	*	***	**
Thrombophlebitis	0	*	**	0

**Tabelle 2: Wirkspiegel und Nebenwirkungen von Aspirin®**

Bereich	Blutspiegel in mg/l	Nebenwirkungen
Analgetisch	unter 100	Asthma bronchiale, Magenschmerzen, gastrointestinale Blutungen
Antiphlogistisch	100–400	Peptisches Ulcus, Tinnitus, Taubheit, Kopfschmerz, Schwindel, Brechreiz, Erbrechen
Toxisch	über 400	Hyperventilation, Respiratorische Alkalose, Metabolische Azidose, Koma

## 2. Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistica lassen sich unterteilen in solche, die allen gemeinsam und solche, die einzelnen Präparaten oder Präparatgruppen eigentümlich sind.

Alle nichtsteroidalen Antiphlogistica können *gastrointestinale Beschwerden* unterschiedlicher Schweregrade verursachen. Das erklärt sich aus ihrer Wirkungsweise im Sinne einer

Hemmung der Prostaglandinsynthese, wodurch auch die Magensaftsekretion und die Darmmotilität gestört werden können<sup>3)</sup>.

Infolgedessen klagen die Patienten häufig über Völle- und Druckgefühl, Sodbrennen, Aufstoßen und Magenschmerzen. Präparate der Anthranilsäuregruppe führen außerdem häufig zu Diarrhöen. Mikrobloodungen sind bei allen Präparaten verbreitet. In schweren Fällen können erosive Gastritiden und parapylorische Ulzera auftreten.

Diese Nebenwirkungen sind oftmals nicht alle vermeidbar. Man kann sie jedoch verringern, indem man die Patienten auffordert, ihr Medikament während oder kurz nach den Mahlzeiten in geteilten Dosen einzunehmen und möglichst ihren Nikotin-, Alkohol- und Kaffeegenuß einzuschränken. Bei erwiesener Hyperazidität sollten zusätzlich Antazida verordnet werden. Besondere Gefahr besteht bei gleichzeitiger Ein-

<sup>3)</sup> Dt. Ärztebl. Heft 43/1979, Seite 2824 ff., Abschnitt 2

Nichtsteroidale Antiphlogistica

**Tabelle 3: Meldungen über Nebenwirkungen von nichtsteroidalen Antiphlogistica, die bei einer englischen Gesundheitsbehörde in der Zeit von 1964 bis 1973 eingegangen sind. Die hier aufgeführten acht Pharmaka wurden zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt\*), so daß weniger die Absolutzahlen, als deren prozentuale Verteilungen zu vergleichen sind**

Präparate	Gesamtzahlen der Melde-/Todesfälle	Anteil der jeweiligen Komplikationen einzelner Organsysteme in % an den Gesamtzahlen der Melde-/Todesfälle				
		Magen-Darm	Blutbildung	ZNS	Haut	Sonstige
Azetylsalizylsäure	787/148	28/47	12/11	15/4	18/2	27/36
Phenylbutazon	1276/294	18/14	30/76	8/5	20/3	24/2
Oxyphenylbutazon	421/96	16/6	36/74	6/6	21/2	21/12
Indometazin	1261/114	25/37	9/21	31/6	13/3	22/33
Aclofenac	413/1	8/-	1/-	9/-	67/-	15/-
Ibuprofen	480/19	25/46	9/38	24/8	22/8	20/0
Ketoprofen	49/0	53/-	0/-	16/-	18/-	13/-
Naproxen	176/6	43/-	6/-	13/-	19/-	19/-

\*) Dt. Ärzteblatt Heft 43/1979, Seite 2824 ff; Tabelle 1

**Tabelle 4: Vergleich der Therapiekosten aufgrund der „Roten Liste“ 1977/78 (preisgünstigste Packungsgrößen, ungeteilte Tabletten, 3 bis 4 Einzeldosen pro Tag bei Präparaten mit Halbwertszeiten unter 6 Stunden, TD = Tagesdosis, Pack. = Packungsgröße)**

Eigennamen	Handelsnamen	TD		Pf/Tag	Graphischer Preisvergleich
		mg	Pack.		
Azetylsalizylsäure	Aspirin	4000	100	60	
Phenylbutazon	Butazolidin	400	50	81	
Oxyphenylbutazon	Tanderil	300	60	104	
Azapropazon	Prolixan	900	100	152	
Indometazin	Amuno	100	100	136	
Diclofenac	Voltaren	100	100	156	
Aclofenac	Neoston	2000	50	183	
Mefenaminsäure	Parkemed	1000	36	134	
Flufenaminsäure	Arlef	600	100	190	
Nifluminsäure	Actol	750	60	124	
Ibuprofen	Brufen	800	100	171	
Ketoprofen	Alrheumun	150	100	152	
Naproxen	Proxen	500	50	167	

## Nichtsteroidale Antiphlogistica

nahme von Antikoagulantien wegen des erhöhten Blutungsrisikos, aber auch wegen erhöhter Wirkspiegel, da sich diese Pharmaka wechselseitig aus ihrer Plasmaeiweißbindung verdrängen.

Neben diesen gemeinsamen Nebenwirkungen gibt es *spezifische Nebenwirkungen* bei einzelnen Präparaten. So kann in seltenen Fällen durch eine niedrige Dosis von Aspirin® im Sinne einer Idiosynkrasie ein Asthmaanfall ausgelöst werden. Andere eigentümliche Nebenwirkungen der Azetylsalizylsäure, wie Tinnitus (zuweilen als Zeichen für eine ausreichende antiphlogistisch wirksame Dosierung gewertet) und reversible Hörstörungen sind dosisabhängig und werden in diesem Zusammenhang in der Tabelle 2 aufgeführt. Hinzuweisen ist darauf, daß bei akuten Salizylatvergiftungen zunächst eine respiratorische Alkalose auftritt, der im weiteren Verlauf eine metabolische Azidose folgt. Akute Salizylatvergiftungen verlaufen bei fieberhaften, exsikkierten Kindern besonders rasch progredient.

Das englische „Committee on Safety of Medicines“ schlüsselte alle von 1964 bis 1973 eingegangenen Meldungen über Nebenwirkungen bei einer Reihe von nichtsteroidalen Antiphlogistica prozentual nach Schwerpunkgruppen auf (Tabelle 3). Am häufigsten entfielen dabei die Meldungen auf die Bereiche „Magen-Darm“, „Blutbildung“, „ZNS“ und „Haut“. Darüber hinaus beinhaltet die Spalte „Sonstige“ der Tabelle 3 insbesondere hepatische, renale und kardiopulmonale Komplikationen.

Aus Tabelle 3 geht auch hervor, daß gastrointestinale und hämatologische Komplikationen besonders häufig tödlich verliefen. Umgerechnet auf die geschätzte Zahl von Verordnungen war dabei die Letalitätsquote bei Oxyphenylbutazon und Phenylbutazon mit 18 beziehungsweise 9 Todesfällen pro Million Verordnungen besonders hoch, gefolgt von Indometazin und Ibuprofen mit 6 beziehungsweise 4 Todesfällen pro Million Verordnungen. Den töd-

lichen Komplikationen durch Oxyphenyl- und Phenylbutazon lagen in Dreiviertel der Fälle aplastische Syndrome zugrunde. Die tödlichen Ausgänge durch Azetylsalizylsäure, Indometazin und Ibuprofen wurden in etwa der Hälfte der Fälle durch gastrointestinale Blutungen verursacht.

Demgegenüber wurden zentralnervöse Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Sehstörungen) und Hautreaktionen (Exantheme bis hin zu exfoliativen Dermatitiden) selten mit tödlichen Ausgängen in Zusammenhang gebracht. Zentralnervöse Symptome wurden besonders häufig mit Indometazin und Hautreaktionen besonders mit Aclofenac gemeldet. Die Nebenwirkungen der erst um oder nach 1970 eingeführten Arylpropionsäuregruppe (Ibuprofen, Ketoprofen und Naproxen) sind in der Tabelle 3 noch unzureichend erfaßt.

Aus dem Vorangegangenen lassen sich für die nichtsteroidalen Antiphlogistica die folgenden *Kontraindikationen* herleiten: bekannte Unverträglichkeit gegen bestimmte Präparate, floride Magen-Darm-Ulzera, erosive Gastritis, hämorrhagische Diathese, gleichzeitige Therapie mit Antikoagulantien sowie die Anwendung in der Perinatalperiode (Wehenhemmung infolge Prostaglandinmangels). Phenyl- und Oxyphenylbutazon sollen außerdem wegen natrium- und wasserretinierender Wirkungen nicht bei Herzinsuffizienz und wegen potentieller Lebertoxizität nicht bei schweren Leberschäden gegeben werden. Indometazin soll wegen seiner zerebralen Nebenwirkungen nicht an Kinder unter 15 Jahren verordnet werden.

### 3. Therapiekosten und Preisvergleich

Nichtsteroidale Antiphlogistica gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten. Infolgedessen sind hier auch bei kleinen Preisminderungen große Einsparungen möglich. Wie die Tabelle 4 zeigt, gilt auch bei dieser Pharmakagruppe,

daß Präparate in der Regel um so preiswerter sind, je länger sie auf dem Markt sind. Dabei muß das Neueste nicht immer das Beste sein!

Die neu entwickelten Anthranilsäurederivate Mefenaminsäure, Flufenaminsäure und Nifluminsäure bieten zum Beispiel nach Auffassung der meisten Pharmakologen und Kliniker keine wesentlichen Vorteile gegenüber den Salizylaten.

Die Therapiekosten sind damit aber um das Zwei- bis Dreifache höher als mit Aspirin®.

### Literatur

- (1) Boedeker, E. C.; Dauber, J. H.: Manual of Medical Therapeutics, Little, Brown & Co., Boston (1976) 371–392 – (2) Calabro, J. J.: Long-Term Reappraisal of Indomethacin, Drug Therapy 5 (1975) 46–60 – (3) Cuthbert, M. F.: Adverse reactions to non-steroidal anti-rheumatic drugs, Current Medical Research and Opinion 2 (1974) 600–609 – (4) Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.: Pharmakologie und Toxikologie, B. I. Wissenschaftsverlag, Mannheim (1977) 438–444 – (5) Goodman, L. S.; Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1975) 325–350 – (6) Gross, R.; Hellriegel, K.-P.: Arzneimittelbedingte Agranulozytosen, Blut 32 (1976) 409–414 – (7) Kewitz, H.: Medizinisch und wirtschaftlich rationale Arzneimitteltherapie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978) 140–152 – (8) Rau, R.: Die nichtsteroidalen Antirheumatika in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, Therapiewoche 27 (1977) 2636–2644 – (9) Rodnan, G. P.; Benedek, T. G.: The Early History of Antirheumatic Drugs, Arthritis and Rheumatism 13 (1970) 145–165 – (10) Schönhöfer, P. S.; Behrend, T.: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen alter und neuer Antirheumatika, Therapiewoche 27 (1977) 5568–5583 – (11) Siegmeth, W.; Placheta, P.: Nichtsteroidale Antirheumatika, Zeitschrift für Allgemeinmedizin 54 (1978) 496–512 – (12) Vane, J. R.; Ferreira, S. H.: Anti-Inflammatory Drugs, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 50/II, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1979) 348–383

Anschrift der Verfasser:  
Professor Dr. med.  
Rudolf Gross  
Dr. med. Volker Schulz  
Medizinische Universitätsklinik Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 9  
5000 Köln 41