

### Sollen auch asymptomatische Gallensteine behandelt werden?

30% aller nicht behandelten Gallensteine, so *B. S. Ashby*, Essex, führen zu Symptomen, die letztendlich eine Operation erforderlich machen. Die Ergebnisse eines solchen Eingriffs sowie die Morbiditäts- und Mortalitätsraten werden mit zunehmendem Alter und unter Notfallbedingungen deutlich schlechter. Gallensteine sollten deshalb unmittelbar nach der Diagnose entfernt werden, um das Risiko so gering wie möglich zu halten.

Nach Meinung *G. Paumgartners*, München, und der Mehrzahl seiner Kollegen hingegen ist eine Intervention bei asymptomatischen Gallensteinen nicht gerechtfertigt. In einer Studie an 279 Patienten mit asymptomatischen Gallensteinen entwickelten über einen Zeitraum von 24 Jahren lediglich 19% Symptome. Wurde in diesen Fällen nicht chirurgisch eingegriffen, kam es dennoch nur bei 28% der Patienten zu Komplikationen. Die geringe Wahrscheinlichkeit, Symptome zu entwickeln, die zudem während der Dauer des Steinvorkommens abnimmt, rechtfertigt bei asymptomatischen Gallensteinen die mit hohen Komplikationsraten belasteten chirurgischen Eingriffe nicht.

Bei richtiger Durchführung ist die lokale Litholyse gut verträglich. Cholesterinsteine können damit, so *J. L. Thistle*, Rochester, unabhängig von Anzahl und Größe, in einem bis drei Tagen aufgelöst werden (vgl. *Münch. med. Wsch.* 131 [1989] 17, 38). Die Erfahrungen bei der Lyse von Pigmentsteinen sind noch gering. In einer Studie, durchgeführt von *W. Swobodnik*, Ulm, konnten acht von zehn kalzifizierten Steinen in weniger als 72 Stunden aufgelöst werden. Bei schwerer Kalzifizierung empfiehlt sich eine vorhergehende Fragmentierung, z. B. durch die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL).

**Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL).** Für eine erfolgreiche Durchführung einer ESWL ist eine genaue sonographische Beobachtung des Steins während der Behandlung erforderlich. Am besten eignet sich die ESWL bei kleinen solitären Cholesterinsteinen; doch wurden auch größere und multiple Steine mit Erfolg fragmentiert. Eine mehrmalige Behandlung gilt als unbedenklich.

Die Lithotripsie wird in der Regel mit medikamentöser systemischer oder lokaler Litholyse bzw. mit Endoskopie kombiniert. Damit kann, wie die Arbeitsgruppen von *Paumgartner*, *M. Staritz*, Mainz, und *L. Ell*, Erlangen, berichteten, in 70 bis 90% der Fälle Fragmentfreiheit erreicht werden. Als Nebenwirkungen werden vor allem Hautpetechien und vorübergehende Hämaturie beobachtet.

**NSAR zur Rezidivprophylaxe von Gallensteinen?** Nach neueren Untersuchungen scheint eine Hemmung der Cholesterinsteinbildung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) möglich zu sein. Bekanntlich besteht, wie *B. F. Smith*, Boston, ausführte, ein direkter Zusammenhang zwischen Hypersekretion von Schleim durch die Gallenblase und der Entstehung von Gallensteinen. Als Mediatoren der

Muzinsekretion werden Arachidonsäure und ihre Abbauprodukte sowie Lyso-phosphatidylcholin diskutiert. Inhibitoren des Arachidonsäurestoffwechsels wie Azetylsalizylsäure (ASS) und andere NSAR bewirkten bei mit Cholesterin gefütterten Präriehunden eine hochsignifikante Hemmung der Muzinsynthese und -sekretion sowie der sichtbaren Akkumulation von Schleimgel in der Gallenblase und führten so zu einer vollständigen Prävention der Cholesterinkristall- und Gallensteinbildung. Weitere Untersuchungen über die genauen Zusammenhänge werden derzeit durchgeführt.

Die Beeinflussung der „Nukleationsfaktoren“ ist nach Meinung von *R. H. Dowling*, London, entscheidend in der Rezidivprophylaxe. Er sieht seine These gestützt durch die Tatsache, dass ASS die Produktion von Muzin und die Nukleation hemmt und dadurch der Cholesterin-, Mikrokristall- und primären Gallensteinbildung entgegenwirkt. In einer britisch-belgischen Studie ließ sich durch regelmäßige NSAR-Einnahme das Wiederauftreten von Gallensteinen wirksam verhindern. (fe)

„Konservative Behandlungsmöglichkeiten des Gallensteinleidens“, Ulm, 11. 3. 1989 (Veranstalter: Falk Foundation e. V., Freiburg).

### Bewährtes und Neues

## Entwicklungen hormonaler Kontrazeption

Die Einführung des oralen Kontrazeptivums Desogestrel (Marvelon®) vor acht Jahren hat sich unzweifelhaft als Fortschritt erwiesen. Aber die Forschung ruht nicht. Neben der Fortentwicklung der Pille stehen inzwischen weitere elegante Methoden der Kontrazeption zur Verfügung. Auf einem Presseworkshop in Amsterdam und Oss (Niederlande) stellten Wissenschaftler der Firma Organon einige Neuheiten vor.

Die Einführung der „Pille“ Marvelon® im Jahr 1981 kann, so *H. Rekers*, Oss (Holland), als der Beginn einer neuen Ära in der oralen Kontrazeption bezeichnet werden. Das Besondere an Marvelon® war, daß es ein neues Progesteron, das Desogestrel, enthielt,

welches eine starke progestogene mit einer schwachen androgenen Aktivität in sich vereint.

Aufgrund seiner hochgradig selektiven progestogenen Wirkung war dieses Desogestrel auch das erste monophasische orale Kontrazeptivum, das keine

ungünstigen Nebenwirkungen auf den Lipoprotein-Stoffwechsel ausübte. Bei Frauen, die Desogestrel einnehmen, werden sogar Anstiege des HDL-Cholesterins gemessen, was nach den derzeit geltenden epidemiologischen Erkenntnissen als möglicherweise positiver Effekt interpretiert werden kann.

**Östrogen-Dosis weiter erniedrigt.** Die pharmakologischen Eigenschaften von Desogestrel erlaubten eine zusätzliche Verbesserung der oralen Kontrazeption: nämlich eine weitere Reduktion der Östrogen-Dosis in der Pille, und zwar auf 20 µg. Frühere Versuche, eine derart niedrige Östrogen-Dosis in Kombination mit anderen Progesteren einzuführen, waren fehlgeschlagen, da die Nebenwirkungen – vor allem unregelmäßige Menstruationsblutungen und Effekte auf den Fettstoffwechsel – untragbar hoch waren.

Das neue Präparat Mercilon® erwies sich in mehreren Studien dagegen als vergleichsweise sicher und akzeptabel. Die Rate unregelmäßiger Blutungen war ähnlich hoch wie bei anderen Kontrazeptiva, die 30 µg Östrogen enthalten, ebenso schienen die HDL-Cholesterin-Spiegel unter Mercilon® (in der Bundesrepublik derzeit nur über internationale Apotheken erhältlich) ähnlich wie unter Marvelon® anzusteigen.

Rekers hob außerdem die Vorteile einer niedrigen Östrogen-Dosierung im Hinblick auf die direkt Östrogen bedingten Nebenwirkungen hervor. Nach den bisherigen Beobachtungen sind Übelkeit, Spannen der Brust und sogar die Beeinflussung des Gerinnungssystems unter Mercilon® verringert.

**Neue Methoden der Kontrazeption.** H. M. Vemer, Oss (Holland), machte deutlich, daß die Forschung auf dem Sektor Kontrazeption noch längst nicht zu Ende ist. Im Gegenteil – die Palette der Möglichkeiten, Familienplanung zu betreiben, wird noch erweitert. Vemer stellte zwei vielversprechende neue Methoden vor: einen Intravaginal-Ring und ein Subkutan-Implantat. Diese Systeme haben mehrere Vorteile: Sie sind für Frauen geeignet, die kein Östrogen vertragen oder wünschen, sie

gewährleisten die Zufuhr einer niedrigen Steroid-Dosis, einen gleichmäßig über den Tag verteilten Hormonspiegel und die Vermeidung eines First-Pass-Effekts in der Leber.

**Vaginal-Ring.** Der flexible Intravaginal-Ring gibt gleichmäßig Ethinyl-Estradiol und 3-Ketodesogestrel, den aktiven Metaboliten des Desogestrels, ab. Der Ring wird tief in die Vagina eingelegt, fixiert sich dort und verbleibt drei Wochen. Nach Entnahme erfolgt eine Abbruchblutung. Der Ring kann mehrere Zyklen verwendet werden.

Vorteile sind nach Vemer: Die Frau kontrolliert die Kontrazeption selbst, die tägliche Pilleneinnahme entfällt, damit auch die Gefahr, sie zu vergessen, außerdem hat eine gleichmäßige Hormonfreisetzung eine Senkung der Nebenwirkungen zur Folge. Die noch laufenden klinischen Studien mit dem Vaginal-Ring zeigen bisher Effektivität, Sicherheit und gute Akzeptanz.

## Pharma-Nachrichten

### Aniflazym®

Schwellungen nach Verstauchung des Fußgelenks sowie nach Operationen können durch Gabe des Enzyms Serrapeptase (Aniflazym®) wirksam vermindert werden. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an 151 Patienten mit Fußgelenksverstauchungen war am siebten Behandlungstag die Schwellung bei 80% der mit Serrapeptase behandelten Patienten und nur bei 50% der mit Placebo behandelten Patienten gebessert. Auch die Schmerzempfindungen waren in

### Aquaphor®

Das Diuretikum Xipamid (Aquaphor®) nimmt eine Sonderstellung ein: Xipamid zeigt – bei schonenderem Wirkungseintritt – die Effektivität von Schleifendiuretika, verbunden mit dem zeitlichen Wirkprofil der Thiazide, was insbesondere für Langzeittherapie von Vorteil ist. Xipamid wirkt von der peritubulären (Blut-)Seite her. Ihre Hauptwirkung entfaltet die ausgesprochen li-

**Langzeit-Implantat.** Die zweite Neuentwicklung, das Subkutan-Implantat, wird mittels eines speziellen, einfachen Injektionssystems z. B. am Oberarm appliziert. Aus diesem wenige Zentimeter langen flexiblen Implantat wird Progesteron kontinuierlich abgegeben. Seine Wirkung: Hemmung der Ovulation und Erniedrigung der Durchlässigkeit des Zervikalschleims für Spermien.

In ersten breiteren Untersuchungen in China und Südamerika erwies sich das Subkutan-Implantat als eine praktikable kontrazeptive Maßnahme, zeigte hohe Effektivität und Zykluskontrolle.

Die bisher zur Verfügung stehenden Implantate haben eine Wirkamkeitsdauer von etwa einem Jahr. Die Hoffnung ruht zukünftig – so Vemer – auf Implantaten, die die Hormone konstant über zwei oder drei Jahre abgeben.

(v. Th.)

Workshop in Amsterdam und Oss (Holland), 8.–10. 6. 1989 (Veranstalter: Organon GmbH, Oberschleißheim).

der Serrapeptase-Gruppe geringer. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie nach Operationen wegen chronischer Sinusitis (mit 174 Patienten) waren in der Serrapeptasegruppe die Schwellungswerte zu allen Meßzeitpunkten (unmittelbar postoperativ bis fünf Tage nach der Operation) signifikant geringer als in der Placebogruppe ( $p < 0,01$  oder  $p < 0,05$ ). (r)

Nach Angaben von: Dr. Madaus GmbH, Osterheimer Str. 198, 5000 Köln 91.

pophile Substanz im frühdistalen Tubulus; glomeruläre Filtrationsrate der Gesamtniere sowie die Nierendurchblutung werden nicht beeinflusst. Für die Praxis wichtig ist der im Vergleich zu Schleifendiuretika lang andauernde natriuretische Effekt vom Xipamid. (r)

Nach Angaben von: Beiersdorf AG, Unnastr. 48, 2000 Hamburg 20.