

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
(Leiter: Prof. Dr. med. K. E. HAMPEL)
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

Klinische Studie zur Therapie des peptischen Ulkus mit deglycyrrhizinisiertem Succus liquiritiae (Caved-S) bei bestehender relativer Kontraindikation gegen Carbenoxolon-Natrium

Clinical trial of deglycyrrhizinized liquorice (Caved-S) in patients with peptic ulcers having relative contraindications against Carbenoxolone sodium.

V. KLEIST, S., D. STOPIK, D. V. KLEIST und K. E. HAMPEL

Zusammenfassung: Insgesamt 35 stationäre Patienten mit peptischen Ulzera erhielten Caved-S, ein Kombinationspräparat aus deglycyrrhizinisiertem Succus liquiritiae und Antazida. Bei 27 Probanden war eine relative Kontraindikation gegen eine Therapie mit Carbenoxolon-Natrium wegen bestehender Ödeme verschiedener Genese, Leberzirrhose, arterielle Hypertonie oder Niereninsuffizienz vorhanden. Bei 8 Patienten hatte eine vorausgehende Gabe von Carbenoxolon-Natrium die bekannten aldosteronartigen Nebenwirkungen hervorgerufen. Bei der angewandten Dosierung konnten unter Caved-S keinerlei unerwünschte Nebeneffekte nachgewiesen werden, da Körpergewicht, die Blutdruck- und Elektrolytwerte keine statistisch signifikante Veränderung erkennen ließen.

Summary: Thirty-five inpatients with peptic ulcers received Caved-S, a combined preparation of deglycyrrhizinized liquorice and antacids. A relative contraindication against Carbenoxolone sodium was present in 27 probands having edema of different origin, liver cirrhosis, hypertension or distributed renal function. In 8 patients Carbenoxolone sodium had induced the common aldosteronlike side-effects before Caved-S was given. Within the dosage used in this study no unwanted side-effects in connection with Caved-S could be observed, since body weight, blood-pressure and serum electrolytes did not vary significantly.



Klinische Prüfungen über die Wirkung einer Kombination von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae mit Antazida (Caved-S) bei peptischen Ulzera sind wiederholt publiziert worden (9–13, 15–17). Dabei konnte eine beschleunigte Ulkushheilung bzw. Rückgang der subjektiven Symptomatik teilweise statistisch signifikant nachgewiesen werden (11, 16, 17).

Während Carbenoxolon-Natrium, bei dem eine beschleunigte Abheilung von Magengeschwüren vielfach statistisch gesichert wurde (5, 7, 8, 14), das halbsynthetisch ebenfalls aus dem Succus liquiritiae bzw. aus Glycyrrhiza (Süßholz), nämlich aus Glycyrrhinsäure gewonnen werden kann, die bekannten aldosteronähnlichen Nebenwirkungen besonders bei bestimmten Risikopatienten aufweist, wurden derartige Nebenwirkungen bei deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae auch nach sorgfältigen metabolischen Studien bei 2 Frauen mit Magenulkus (4) und bei gesunden Probanden (3) nicht beobachtet.

Gegenstand der vorliegenden klinischen Studie war vorwiegend die Frage, ob bei Risikopatienten für eine Carbenoxolon-Therapie oder bei Patienten mit bereits zuvor nach Carbenoxolon-Natrium manifesten aldosteronartigen Nebenwirkungen mit deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae (Caved-S) eine nebenwirkungsfreie Behandlung möglich ist.

Krankengut und Methodik

Insgesamt 35 Patienten (davon 18 Männer und 17 Frauen) wurden in die Untersuchung einbezogen. Das mittlere Lebensalter betrug 61 Jahre, 58 bei Männern und 63 Jahre bei Frauen. In 28 Fällen (14 Männer) wurde ein Ulcus ventriculi, in 7 (4 Männer, 3 Frauen) ein Ulcus duodeni diagnostiziert. Die Diagnosestellung erfolgte in allen Fällen endoskopisch bioptisch, die Verlaufskontrollen wurden zumindest endoskopisch, teilweise auch bioptisch durchgeführt (6). Bei 3 Ulcera ventriculi erfolgte initial eine Notfall-Endoskopie, in 2 Fällen bestand ein anastomosennahes Ulkus in einem Resektionsmagen.

Bei 27 Patienten bestand eine klinisch nachweisbare relative Kontraindikation gegen eine Therapie mit Carbenoxolon-Natrium, die sich durch Ödeme verschiedener Genese, durch eine endoskopisch bioptisch gesicherte Leberzirrhose, eine unbehandelte oder ungenügend medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie sowie eine chronische kompensierte Niereninsuffizienz äußerte. Bei den übrigen 8 Probanden hatte eine vorausgehende Therapie mit Carbenoxolon-Natrium zur Ödembildung bzw. Gewichtsanstieg, Hypokaliämie, bzw. zu einem deutlichen Anstieg der systolischen Blutdruckwerte geführt, wie sie im Rahmen der bekannten aldosteronartigen Nebenwirkungen auftreten können.

Sämtliche Probanden wurden unter stationären Bedingungen bei Rauchverbot und üblicher Basisdiät diagnostiziert und behandelt. Bei Caved-S handelt es sich um ein Kombinationspräparat, das pro Dosis nach Angaben des Herstellers¹⁾ 380 mg deglycyrrhizinierten Succus liquiritiae, 200 mg Magnesiumkarbonat und je 100 mg Wismutnitrat und Aluminiumhydroxid bzw. Natriumbikarbonat enthält. Die Dosis betrug 3mal 2 Tabletten zerkaut vor den Mahlzeiten einzunehmen, die mittlere Behandlungsdauer lag bei 5,4 (3–8) Wochen.

Ergebnisse

Die von 26 der 35 Probanden angegebenen Oberbauchschmerzen wurden im Mittel nach 5,3tägiger Therapie nicht mehr beobachtet. Lediglich bei einem 81jährigen Patienten konnte eine Schmerzfreiheit nicht erzielt werden, wobei offenbleiben muß, ob es sich um ulkusabhängige Beschwerden gehandelt hat.

Von 28 Ulcera ventriculi waren 26, von 7 Ulcera duodeni 5 unter den erwähnten Bedingungen vollständig abgeheilt.

Tab. 1: Prüfung von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae (Caved-S) auf klinisch faßbare aldosteronartige Nebenwirkungen bei Patienten mit peptischen Ulzera und relativer Kontraindikation gegen Carbenoxolon-Natrium (n = 35).

	\bar{x} vor Therapie	\bar{x} nach Therapie
Gewicht	63,9 kg	64,4 kg
Blutdruck		
syst.	137 mm Hg	134 mm Hg
diast.	81 mm Hg	79 mm Hg
Serumelektrolyte		
Natrium	142 mVal/l	141 mVal/l
Kalium	4,1 mVal/l	4,2 mVal/l

¹⁾ Hersteller: Cedona Haarlem, Niederlande
Vertrieb: Promonta Hamburg

Aus der Tab. 1 ist zu entnehmen, daß bei Risikopatienten für eine Carbenoxolon-Natrium-Behandlung die Verwendung von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae (Caved-S) weder zu einer Steigerung des mittleren Körpergewichts noch der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte noch der Konzentration von Natrium und Kalium im Serum führt. Auch bei Patienten mit zuvor unter Carbenoxolon-Natrium nachgewiesenen entsprechenden aldosteronartigen Nebenwirkungen ließ sich anschließend deglycyrrhiziniertes Succus liquiritiae (Caved-S) ohne diese Nebenwirkungen verwenden (Tab. 2).

Tab. 2: Prüfung von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae (Caved-S) auf klinisch faßbare aldosteronartige Nebenwirkungen bei Patienten mit peptischen Ulzera, bei denen zuvor unter Carbenoxolon-Natrium entsprechende Nebeneffekte beobachtet worden waren (n = 8).

	\bar{x} vor Therapie	\bar{x} nach Therapie
Gewicht	61,4 kg	61,7 kg
Blutdruck		
syst.	140 mm Hg	130 mm Hg
diast.	80 mm Hg	78 mm Hg
Serumelektrolyte		
Natrium	142 mVal/l	141 mVal/l
Kalium	4,2 mVal/l	4,0 mVal/l

Wie bereits die Mittelwerte in Tabelle 1 und 2 vermuten lassen, ergab die statistische Prüfung (WILCOXON-Test) keinen signifikanten Unterschied aller geprüften Parameter vor und nach Therapie.

Weitere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Wenn auch eine statistisch belegbare Aussage über den Einfluß des Präparates auf die Ulkusheilung bei der benutzten Methode nicht möglich war, so sprechen die Ergebnisse aber dafür, daß deglycyrrhiziniertes Succus liquiritiae bzw. die bei Caved-S vorliegende Präparation auch bei Risikopatienten für eine Carbenoxolon-Therapie ohne klinisch faßbare Nebenwirkungen in der benutzten Dosis mit Erfolg Verwendung finden kann. Auch

die bei einigen Patienten unter einer vorausgegangenen Carbenoxolon-Natrium-Therapie manifesten aldosteronartigen Nebeneffekte wurden bei der anschließenden Therapie mit Caved-S nicht beobachtet. Als Risikofaktoren für eine Carbenoxolon-Therapie gelten bekanntlich u. a. kardiale Insuffizienz mit Ödemen, Ödeme anderer Genese, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, arterielle Hypertonie, Hypokaliämie verschiedener Ursache. Bei gesunden Probanden wurde nachgewiesen (3), daß deglycyrrhiziniertes Succus liquiritiae nicht zum Abfall der Renin- und Aldosteronwerte und nicht zur Verschiebung der Kalium- und Natriumkonzentrationen im Serum führt, wie dies an den gleichen Probanden für Carbenoxolon-Natrium nachgewiesen wurde. Übereinstimmend ist auch die Beobachtung bei 2 Patientinnen mit Magenulkus, bei denen Körpergewicht, Blutdruck, Serumwerte und Bilanz von Natrium, Kalium und Chlorid unter einer 21tägigen Therapie mit Caved-S sich als weitgehend konstant erwiesen (4). Der bei einigen, wie auch der gegenwärtigen Studie zu beobachtende Trend einer geringfügigen Zunahme des mittleren Körpergewichts dürfte nicht in erster Linie auf eine Natriumretention deuten. Die Mittelwerte des hier beobachteten Kollektivs wurden durch einzelne Fälle mit deutlich unterschrittenem Sollgewicht beeinflusst, die nach Rückgang der Ulkussymptomatik überdurchschnittliche Gewichtszunahme aufwiesen. Andererseits wurden die Mittelwerte durch eine bewußte Gewichtsreduktion bei einzelnen Probanden beeinflusst.

Der Wirkungsmechanismus von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae ist noch weitgehend unbekannt. Tierexperimentell konnte die protektive Wirkung auf die Entstehung von peptischen Ulzerationen nach Pylorusligatur nachgewiesen werden (1, 2). Ob hierbei ähnlich wie bei Carbenoxolon-Natrium eine quantitative oder qualitative Veränderung des Magenschleims eine Rolle spielt, ist noch nicht bekannt. Ähnliches gilt für die Prüfung der Zellkinetik.

Wegen der bisher nicht nachweisbaren Nebenwirkungen stellt die Verwendung von deglycyrrhiziniertem Succus liquiritiae bzw. der Kombination mit Antazida (Caved-S) eine Bereicherung in der Palette der Ulkustherapie dar. Die Vorteile ergeben sich nicht nur bei Risikopatienten, sondern auch unter ambulanten Bedingungen, da hier die sonst erforderliche Kontrolle insbesondere der Elektrolytkonzentrationen unter längerer Therapie entfällt.

Literatur

1. AARSEN, P. N.: Standardization method of deglycyrrhizinized liquorice on experimental gastric ulcers in rats. *Drug. Res.* **23**, 1346–1348 (1973)
2. ANDERSSON, S., F. BARANY, J. L. F. CABOCLA, T. MIZUMO: Protective action of deglycyrrhizinized liquorice and the occurrence of stomach ulcers in pylorus-ligated rats. *Scand. J. Gastroenterol.* **6**, 683–686 (1971)
3. BAAS, E. U., K. H. HOLTERMÜLLER, K. SINTERHAUF, U. WALTER: Das Verhalten von Gastrin, Renin, Aldosteron und Elektrolyten nach deglycyrrhizinisiertem Succus liquiritiae und Carbenoxolon bei Gesunden. *Z. Gastroenterologie* **2**, 273–275 (1976)
4. COOKE, W. M., J. H. BARON, Metabolic studies of deglycyrrhizinized liquorice in two patients with gastric ulcer. *Digestion* **4**, 264–268 (1971)
5. DOLL, R., I. D. HILL, C. HUTTON, D. J. UNDERWOOD: Clinical trial of a triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer. *Lancet* **II**, 793–795 (1962)
6. HAMPEL, K. E., D. STOPIK, H. G. BEGER: Endoskopische und histologische Ergebnisse bei benignen und malignen Ulcerationen des Magens. *akt. Gastrologie* **2**, 117–119 (1973)
7. HAMPEL, K. E., C. BILLICH, H. D. DAN-NENMEIER, V. FINTELMANN, R. FISCHER, E. SCHMID, U. TRESKE, A. WALZ: Therapie des Ulcus ventriculi et duodeni mit Carbenoxolon-Natrium (Doppelblindversuch). *Münchn. med. Wschr.* **114**, 925–929 (1972)
8. HORWICH, L., R. GALLOWAY: Treatment of gastric ulceration with Carbenoxolone sodium: Clinical and radiological evaluation. *Brit. med. J.* **2**, 1274–1277 (1965)
9. LARKWORTHY, W., P. F. L. HOGGATE: Deglycyrrhizinized liquorice in the treatment of chronic duodenal ulcer. *Practitioner* **215**, 787–792 (1975)
10. MAIER, K.: Ergebnisse bei endoskopisch kontrollierter Therapie des Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und Ulcus pepticum jejuni mit dem Präparat Caved-S. *akt. Gastrologie* **5**, 183–190 (1976)
11. MILLS, D. H., F. DAMRAU: Deglycyrrhizinized glycyrrhiza in treatment of peptic ulcer; doubleblind crossover clinical trial in 40 cases. *Internal med. Digest.* **4**, 36–44 (1969)
12. MITTELSTAEDT, A., M. SCHWICK: Zur Therapie des Ulcus ventriculi mit Caved-S. Einsatz der Gastrokamera zur Diagnostik und Therapiekontrolle. *Fortschr. Med.* **94**, 343–346 (1976)
13. MONTGOMERY, R. D., J. B. COOKSON: Comparative trial of Carbenoxolone and a deglycyrrhizinized liquorice preparation (Caved-S.). *Clin. Trials J. (Lond.)* **9**, 33–36 (1972)
14. RÜSCH, W., R. OTTENJANN: Doppelblindstudie mit Carbenoxolon-Natrium bei Ulcus ventriculi. *Med. Klin.* **66**, 383–385 (1971)
15. RUSSEL, R. I., J. E. N. DICKIE: Clinical trial of deglycyrrhizinized liquorice preparation in peptic ulcer. *J. Therap. Clin. Res.* **2**, 2–5 (1968)
16. TEWARI, S. N., A. K. WILSON: Deglycyrrhizinized liquorice in duodenal ulcer. *Practitioner* **210**, 820–823 (1973)
17. TURPIE, A. G. G., J. RUNCIE, T. J. THOMSEN: Clinical trial of deglycyrrhizinized liquorice in gastric ulcer. *GUT* **10**, 299–302 (1969)

Korrespondenzadresse:

Dr. med. S. V. KLEIST
 Prof. Dr. med. D. STOPIK
 Dr. med. D. v. KLEIST
 Prof. Dr. med. K. E. HAMPEL
 Abteilung für Innere Medizin
 Schwerpunkt Gastroenterologie
 Klinikum Charlottenburg der
 Freien Universität Berlin,
 Spandauer Damm 130,
 D-1000 Berlin 19.