

Als Anfang dieses Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.



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; S. Horres

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, Krahkampweg 105, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 0211/905 35 86, Telefax: 0211/905 36 36
Druck: Meinke GmbH, Düsseldorf

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für AVP einschl. 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 1999

Editorial

Auf dem Weg zu einer rationalen Arzneimitteltherapie in Deutschland? Seite 2

Therapie aktuell

Medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson Seite 2
Was bringen die neuen Zytostatika? Seite 5
Therapie der Lungenembolie Seite 8
Calciumantagonisten: Datenübersicht Seite 10
Effektivität der Antibiotikaphylaxe bei kritisch kranken Patienten Seite 11

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kardiale Wirkungen von Erythromycin Seite 11
Vorhersagbarkeit der Toxizität von Azathioprin durch Thiopurin-Methyltransferase-Genotypisierung Seite 12
Aus der 68. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)“ Seite 12
Warn-Signale Seite 13

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Sparfloxacin Seite 14
Sildenafil – der derzeitige Wissensstand Seite 15

Die preisgünstige Verordnung

Metoprolol Seite 16

Aus der Praxis – Für die Praxis

Nierenversagen unter Diuretikatherapie Seite 17
Der ungewöhnliche Fall Seite 17

... was uns sonst noch auffiel

Veränderung der Verschreibungspraxis von Antidepressiva bei ambulanten psychiatrischen Patienten in den USA Seite 18
Evaluation der medikamentösen Therapie ambulanter Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen Seite 18
Primäre Prävention akuter koronarer Ereignisse Seite 19
Risiko der Hydroxychloroquin-Retinopathie Seite 20

Auf dem Weg zu einer rationalen Arzneimitteltherapie in Deutschland?

Wenn man den begeistertsten Tönen lauscht, mit denen vielerorts Begriffe wie Qualitätssicherung oder EBM aufgenommen und propagiert werden, könnte man meinen, ein neues Jahrhundert habe begonnen und die Straße zu einer rationalen und optimierten Arzneitherapie in diesem Lande sei endgültig geöffnet worden.

Leider fallen fast täglich neue Wermutstropfen in diesen Freudenbecher. Nach wie vor und trotz der anerkanntswerten erheblichen Aufräumarbeit der Bundesoberbehörde in Berlin ist die Transparenz des deutschen Arzneimittelmarktes unzureichend und kommt seine gesetzeskonforme Durchforstung einem Kampf mit der vielköpfigen Hydra gleich. Es sei z. B. nur erwähnt, dass mit der in der 10. AMG-Novelle bevorstehenden und auch längst fälligen Rücknahme der „2004-Regelung“* ca. 8.000 weitere Präparate zur Nachzulassung bzw. -bearbeitung dem durch den Umzug nach Bonn ohnehin angeschlagenen BfArM ins Haus stehen; ein Drittel davon sind übrigens Präparate der „besonderen Therapierichtungen“. Der neue Entwurf der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses, der auch mit der Expertise der AkdÄ zustande gekommen ist, wurde zunächst durch offenbar gut lancierte In-

diskretion aus dem Ministerium selbst konterkariert und dann durch ein normales Landgericht gestoppt – angeblich aus kartellrechtlichen Gründen. Wieder einmal siegte das Wettbewerbsrecht vor dem Sozialrecht.

Die Positivliste, „kommt sie oder kommt sie nicht?“, war monatelang das öffentliche Ratespiel. Aber schon im Vorfeld hörte man das gezielte Sperrfeuer interessierter Kreise. Da wurde mit großem Pressegetöse eine angeblich unabhängige „Nachsicht“ der erschienenen „Arzneiverordnungs-Reporte“ vorgestellt, in der versucht wurde, seinen Herausgebern und insbesondere unserem ordentlichen Mitglied Prof. Schwabe bewusst unrichtige Tatsachenbehauptungen anzulasten. Selbst die „Süddeutsche Zeitung“ vom 9. 4. 1999 meinte schon zu wissen: „An der Medikamentenliste scheitern sie alle“.

Die Positivliste dürfte dennoch kommen – freilich wohl unter Umgehung des Streitknäuels der „besonderen Therapierichtungen“ (Homöopathika, Anthroposophika, Phytotherapeutika). Aber die Positivliste oder die Arzneimittel-Richtlinien allein gewährleisten natürlich keine rationale Therapie und sind für den von Budgetierung und Richtgrößen drangsaliierten

Vertragsarzt nur eine Minimalhilfe. Diese Instrumente müssen ergänzt werden durch kompetente, unabhängig erstellte und praxisnahe Leitlinien, wie sie die EBM-gestützten „Therapieempfehlungen“ der AkdÄ darstellen, sowie durch kontinuierliche, kritische arzneitherapeutische Information. Da ist es ein ermutigendes Signal, dass sich zuerst die KV Hessen und auch viele andere KVen entschlossen haben, unser Bulletin „AVP“ inklusive der „Therapieempfehlungen“ den verordnenden Vertragsärzten kostenfrei zukommen zu lassen.

Im Vergleich zu dem riesigen Finanzvolumen, mit dem die Industrie ihr Marketing betreibt, erinnern vielleicht die bescheidenen Mittel der AkdÄ und einiger weniger anderer arzneikritischer Institutionen an den Kampf von David und Goliath. Dennoch, wir werden es an List und Phantasie auch in Zukunft nicht fehlen lassen, um unser kleines Anti-Marketing-Schiff auf dem richtigen Kurs zu halten – im Interesse unserer Kollegen und der uns allen anvertrauten Patienten.

*Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

* „Abverkauf“ der Altpräparate, für die keine Nachzulassung beantragt wurde, bis zum Jahr 2004, – ein Geschäft, das seinerzeit zwischen Minister Seehofer und der Industrie ausgehandelt wurde...

Therapie aktuell

Medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson

Diese chronisch progrediente neurologische Erkrankung ist durch Hypo-/Akinese, Rigor, (Ruhe-)Tremor gekennzeichnet. Allerdings müssen zu Anfang nicht immer alle drei Symptome vorhanden sein.

L-DOPA (Levodopa)

Seit über 30 Jahren ist als Ursache des Leidens eine Dopaminverarmung im Bereich der Substantia nigra bekannt. Glücklicherweise konnte aufgrund dieser Er-

kenntnis eine nicht ganz einfach zu handhabende orale Substitutionstherapie entwickelt werden. Am wirksamsten und am besten verträglich sind nach wie vor L-DOPA-Präparate kombiniert mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Tabelle 1). Zu beachten ist, dass man die Behandlung niedrig dosiert beginnt und sie langsam steigend fortsetzt. So können Unverträglichkeiten (Übelkeit, orthostati-

sche Hypotonie) und unerwünschte Nebenwirkungen (Dyskinesien) gut vermieden werden. Die Mehrzahl der Patienten kann mit einer L-DOPA-Dosis von 300 bis 600 mg/die über viele Jahre wirkungsvoll behandelt werden. Bei manchen Kranken aber können sich nach jahrelanger Behandlung eine Verkürzung der medikamentösen Wirkdauer und motorische Überschusssymptome (Hyperkinesien) entwickeln. Daher wird trotz guter Wirksamkeit häufig keine Monotherapie mit L-DOPA durchgeführt (s. Therapiestrategien).

Die Wirkung einer begonnenen L-DOPA-Therapie stellt sich in der Regel innerhalb einiger Tage, manchmal jedoch auch erst nach 3 bis 6 Wochen, ein. Ein „primäres Therapieversagen“ ist in aller Regel ein Zeichen dafür, dass eine andere neurodegenerative Erkrankung mit Parkinson-Symptomen, z. B. eine progressive supranukleäre Blickparese (PSP) oder eine Multisystematrophie (MSA), vorliegt.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten stimulieren direkt die postsynaptischen Dopaminrezeptoren des Striatums. Auch sie besitzen eine gute Wirksamkeit gegen alle Kardinalsymptome; Nebenwirkungen als Folge der peripheren dopaminergen Stimulation mit Übelkeit und orthostatischer Hypotension sind jedoch häufiger. Sie müssen deshalb noch langsamer als L-DOPA eindosiert werden (über viele Wochen!).

Selegilin

Selegilin blockiert den Abbau von Dopamin durch das Enzym Monoaminoxidase-B und führt dadurch zu einer Verstärkung der L-DOPA-Wirkung. Frühere Hoffnungen auf eine neuroprotektive Wirkung dieser Substanz konnten durch Nachuntersuchungen nicht voll unterstützt werden. Selegilin ist in der Regel gut verträglich, sollte jedoch wegen möglicher Schlafstörungen nicht am Abend verabreicht werden.

COMT-Hemmer

Die COMT-Hemmer blockieren den Abbau von L-DOPA durch das Enzym Catechol-

O-Methyltransferase (COMT) und führen dadurch zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit und einem günstigeren pharmakokinetischen Profil mit Verlängerung der Wirkdauer. Sie werden hauptsächlich bei nachlassender Medikamentenwirkung („End-of-Dose-Akinese“) im mittleren und späten Krankheitsstadium eingesetzt.

Amantadine

Amantadine gelten als eher schwach wirksame Antiparkinson-Medikamente, die vor allem in frühen Krankheitsstadien in einer Dosis von 200–600 mg/Tag eingesetzt werden können. In parenteraler Form ist Amantadinsulfat weiterhin das Medikament der ersten Wahl zur Behandlung der akinetischen Krise. Als Nebenwirkungen treten exogene Psychosen sowie Ödeme der unteren Extremitäten auf.

Anticholinergika

Anticholinergika wirken vor allem auf Tremor und Rigor, kaum jedoch auf die Akinese. Da diese Medikamente insbesondere bei älteren Patienten nicht selten zu Verwirrheitszuständen führen, sollten sie nur noch mit Zurückhaltung eingesetzt werden. Anticholinergika müssen wegen eines möglichen „Entzugssyndroms“ langsam ausschleichend abgesetzt werden.

Budipin

Budipin wirkt gelegentlich gut auf den sonst oft therapierefraktären Ruhetremor. Einschleichende Dosierung, beginnend mit 10 mg/die, in wöchentlichen Abständen um 10 mg zu steigern bis auf 3 x 30 mg.

Therapeutische Strategien

• *Ersteinstellung*

Eine medikamentöse Therapie sollte immer dann eingeleitet werden, wenn der Patient bei seinen alltäglichen Verrichtungen subjektiv oder objektiv beeinträchtigt ist. Bei der Auswahl der Medikamente zur Ersteinstellung müssen die Vor- und Nachteile der verschiedenen Substanzklassen gegeneinander abgewogen werden. Für L-DOPA sprechen seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, dagegen die mögliche Förderung von motorischen Spätkomplikationen. Der Einsatz von *Dopamin-*

agonisten bereits im Frühstadium kann möglicherweise das Auftreten dieser Komplikationen vermindern oder verzögern, allerdings um den Preis einer höheren Inzidenz an peripheren Nebenwirkungen. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapiestrategie wird sich nach den besonderen Erfordernissen, insbesondere auch nach dem Alter des Patienten richten.

– Besonders bei jungen Patienten (< 55 Jahre) und geringer Behinderung sollte eine initiale *Monotherapie mit Dopaminagonisten* erwogen werden, da diese Patientengruppe besonders häufig L-DOPA-assoziierte Dyskinesien und Fluktuationen entwickelt.

– Bei Patienten, die bei Erkrankungsbeginn schon älter als 75 Jahre sind, verschlechtert die häufig bestehende Multimorbidität die Verträglichkeit von Dopaminagonisten, sodass hier eine *L-DOPA-Monotherapie* angezeigt sein kann.

– Für die große Gruppe zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr wird heute in der Regel eine *frühe Kombinationstherapie* von L-DOPA und Dopaminagonist angestrebt (Dosierungsrichtlinien sind in Tabelle 1 angegeben). Auch eine Dreierkombination mit L-DOPA, Dopaminagonist und Selegilin ist bereits in diesem Stadium möglich.

• *Behandlung im fortgeschrittenen Stadium*

Das fortgeschrittene Krankheitsstadium ist von motorischen Fluktuationen mit einem Wechsel zwischen Phasen der Akinese und der Hyperkinese gekennzeichnet. Durch den Einsatz von Dopaminagonisten – ggf. bei gleichzeitiger L-DOPA-Reduktion im Mittel um ca. 30 % – können bestehende L-DOPA-assoziierte Fluktuationen vermindert werden. Oft müssen die Dosierungsintervalle verkürzt werden. Weitere Möglichkeiten sind der Einsatz von L-DOPA-Retardpräparaten (am besten bei leichten bis mäßigen „End-of-Dose-Akinesen“); bei schweren Fluktuationen besteht wegen der oft sehr variablen Resorption die Gefahr der Akkumulation über Tag mit Entwicklung von starken Hyperkinesen.

Ein weiteres Problem in späten Krankheitsstadien kann eine durch dopaminer-

ge Medikamente induzierte exogene Psychose mit Wahnvorstellungen und vorwiegend optischen Halluzinationen sein. Hier ist eine Dosisreduktion der Medikamente erforderlich. Alternativ kann ein atypisches Neuroleptikum wie Clozapin (Lepone^x, 6,25–25 mg/die in der Regel ausreichend, cave: regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich!) oder Olanzapin (Zyprexa[®], 5–10 mg/die) eingesetzt werden.

• **Weitere praktische Hinweise**

– **Mahlzeiten**

Wichtig zur Optimierung der L-DOPA-Wirksamkeit ist die Einnahme in ausreichendem Abstand zur Nahrungszufuhr (> 30 Minuten vor und > 90 Minuten nach größeren Mahlzeiten).

– **Ruhetremor**

Bei ganz im Vordergrund stehendem Ruhetremor ist auch heute noch die Behandlung mit einem Anticholinergikum häufig

vorteilhaft. Alternativ kann Budipin eingesetzt werden. Auch L-DOPA und Dopaminagonisten wirken auf den Ruhetremor, oft aber erst in relativ hoher Dosierung. Bei zusätzlichem Haltetremor ist oft ein Beta-blocker (z. B. Propranolol, einschleichend von 120 bis 240 mg/die) hilfreich.

– **Nächtliche Akinesie**

Hier hat sich der Einsatz von L-DOPA-Retard-Präparaten (Nacom[®] Retard oder Madopar[®] Depot) bewährt.

Literatur

1. Baas H et al.: Medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit. Dt Ärzteblatt 1996; 93: A2470–2477
2. Müller T et al.: Aktuelle Therapie der idiopathischen Parkinson-Erkrankung. Fortschr Med 1997; 193: 28–32

*Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Gasser
Neurologische Klinik
Klinikum Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber, Darmstadt.

FAZIT

Die moderne Parkinson-Therapie erfordert die Auswahl der richtigen Therapiestrategie in der Frühphase: Mono- oder Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten vor allem bei jüngeren, nebenwirkungsarme L-DOPA-Monotherapie bei alten Patienten. In der Spätphase kann oft nur durch die differenzierte und individuell titrierte Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten noch ein guter funktioneller Effekt erzielt werden.

Tabelle 1
Die wichtigsten Antiparkinson-Medikamente

Wirkstoff	Handelsname	Halbwertszeit (h)	Mittlere Tagesdosis (mg)	Mittlere Tagestherapiekosten (DM)
L-DOPA/Decarboxylasehemmer				
L-DOPA/ Benserazid	Madopar [®] , Generika	2	300/75–600/150	2,49–4,98 ab 1,98–3,96
L-DOPA/ Carbidopa	Nacom [®] , Generika	2	300/75–600/150	2,41–4,82 ab 1,78–3,57
Dopaminagonisten				
Bromocriptin	Pravidel [®] , Generika	6–12	15–30	8,96–17,92 ab 5,82–11,63
Lisurid	Dopergin [®]	2–4	0,6–1,2	5,33–10,66
Pergolid	Parkotil [®]	6–8	2–3	13,95–20,92
Cabergolin	Cabaseril [®]	60–110	2–5	11,18–27,94
Dihydroergocryptin	Almirid [®] , Cripa [®]	16	60–90	16,46–24,68
Ropinirol	Requip [®]	8–12	8–24	16,06–45,89
Pramipexol	Sifrol [®]	6–8	2,1–3,8	21,14–38,75
Monoaminoxidase-Hemmer				
Selegilin	Movergan [®] , Generika	irreversible Enzymblockade (bis zu 6–8 Wochen)	5–10	2,14–3,98 ab 1,21–2,28
COMT-Hemmer				
Entacapon*	Comtess [®]	24	200 (zu jeder L-DOPA-Dosis)	2,48

* Der COMT-Hemmer Tolcapon (Tasmar[®]) wurde im November 1998 wegen seltener schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen in Europa vom Markt genommen.

Was bringen die neuen Zytostatika ?

Seit Beginn der neunziger Jahre ist die internistische Behandlung maligner Tumore in Bewegung gekommen. Eine Reihe neuer Substanzen wurde zugelassen und wird in der Praxis bereits eingesetzt. Die Zahl der weltweit neu entwickelten Zytostatika wird auf über 300 geschätzt. Die nachfolgend skizzierten neuen Zytostatika, die nur einen kleinen Ausschnitt der Neuentwicklungen darstellen, haben sich bereits in der Praxis bewährt. Dieser Beitrag wendet sich in erster Linie an niedergelassene praktische Ärzte und hausärztlich tätige Internisten, die sich mit den Wirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) dieser neuen Zytostatika beschäftigen müssen.

Neue Substanzen zur Therapie von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen

Bei den malignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) handelt es sich um eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des lymphatischen Systems. Neben der allseits bekannten Einteilung in niedrig maligne und hoch maligne NHL unterscheidet man innerhalb der verschiedenen Klassifikationen („Kiel“-Klassifikation, REAL-Klassifikation usw.) zahlreiche Untergruppen mit unterschiedlicher Prognose und Therapie. Dabei reichen die Behandlungsoptionen von „milden“ palliativen Ansät-

zen bis zu aggressiven Chemotherapien mit allogenen oder autologem Blutstammzellersatz. Zu den neuen Substanzen, die sich hier bereits einen festen Platz gesichert haben, gehören Cladribin, Fludarabin und Pentostatin (3, 4, 10) (Tabelle 1).

Die Purinanaloga **Cladribin** (Leustatin®) und **Pentostatin** (Nipent®) wurden aufgrund hoher Remissionsraten (80–90%) für die Behandlung von Patienten mit Haarzell-Leukämie zugelassen. Besonders erfreulich ist, dass diese Remissionen langjährig anhalten können (3, 4). Auch wenn sich mittels diffiziler (molekularbiologischer) Methoden oft residuale Tumorzellen nachweisen lassen, so ähneln die Behandlungsverläufe klinischen Heilungen. Die großen Vorteile des Cladribins gegenüber der bisher üblichen Behandlung mit Interferon-alfa bestehen dabei in der kurzen Behandlungszeit (5 bis 7 Tage) und der in der Regel guten Verträglichkeit. Indessen besteht für die Cladribin-Behandlung bei panzytopenischen Patienten ein gewisses Infektionsrisiko, da dieser Antimetabolit die Zahl und Funktion auch der gesunden lymphatischen Zellen beeinträchtigt. Bei panzytopenischen Patienten mit Haarzell-Leukämie gibt es deshalb Empfehlungen, der Behandlung mit einem Purinanalogon eine Behandlung mit Interferon-alfa vorzuschalten. Cladribin und Pentostatin sind ferner bei

anderen Formen der niedrig malignen NHL wie dem Morbus Waldenström aktiv (Tabelle 1). Phase-II-Studien haben gezeigt, dass etwa 1/3 der Patienten mit rezidierten oder primär refraktären, so genannten indolenten Lymphomen niedriger Malignität von einer Behandlung profitieren (15). In randomisierten Phase-III-Studien wird derzeit geprüft, ob die Kombinationstherapie dieser Substanzen die Überlebenszeit der Patienten weiter verbessert.

Fludarabin (Fludara®) ist derzeit für die Indikation chronisch lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (CLL) in der „second line“ zugelassen (Tabelle 1). In dieser Situation ist bei progredienter oder mehrfach vortheraPIerter CLL mit Remissionen bei 50–60% der Patienten zu rechnen. Bei nicht vorbehandelten Patienten liegen die Remissionsraten sogar noch höher (10). In derzeit laufenden Phase-III-Studien wird untersucht, ob Fludarabin in der Mono- bzw. Kombinationstherapie als „first-line“-Behandlung auch das Gesamtüberleben der Patienten verbessert (10). Fludarabin ist auch bei anderen Lymphom-Formen wirksam und z. B. bei der Waldenström'schen Makroglobulinämie sehr aktiv. In der Behandlung der Haarzell-Leukämie ist es dagegen Cladribin und Pentostatin unterlegen.

Fludarabin wird derzeit im Rahmen eines neuen Konzepts (sog. „Mini-Transplantation“) nach nichtmyeloablativer Konditionierung vor einer Transplanta-

Tabelle 1

Wirkungen und unerwünschte Wirkungen der therapeutisch wichtigen Purin-Antimetabolite

Pharmakon	Hauptaktivitäten (zugelassene Indikation: Fettdruck)	Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Empfohlene Dosis und Regime bei Monotherapie
Cladribin (Leustatin®)	Haarzell-Leukämie , B-Zell-CLL, andere „low-grade“ NHL, AML bei Kindern/Jugendlichen, Waldenström'sche Makroglobulinämie	Myelosuppression (Neutropenie), Immunsuppression (Lymphopenie); Fieber, grippeähnliches Syndrom	0,1 mg/kg/Tag über 7 Tage als Dauerinfusion
Fludarabin (Fludara®)	B-Zell-CLL , andere „low-grade“ NHL, Waldenström'sche Makroglobulinämie	Myelosuppression (Neutropenie), Immunsuppression (Lymphopenie)	25 (50) mg/m ² /Tag über 1–5 Tage alle 4 Wochen
Pentostatin (Nipent®)	Haarzell-Leukämie , B-Zell-CLL, andere „low-grade“ NHL	Myelosuppression (Neutropenie), Immunsuppression (Lymphopenie)	4 mg/m ² /Tag alle 14 Tage über 4–6 Monate

tion allogener Blutstammzellen geprüft. Durch die Anwendung von immunsuppressiven Substanzen vor der Transplantation ist das Anwachsen der übertragenen Stammzellen auch ohne letale myeloablative Vorbehandlung des Empfängers möglich. Die Induktion einer wechselseitigen Immuntoleranz zwischen Spender und Empfänger soll sowohl das Einwachsen des Transplantats (Empfänger-gegen-Spender-Toleranz) als auch eine Senkung des GvHD-Risikos (Spender-gegen-Empfänger-Toleranz) ermöglichen (9).

Die Haupttoxizität des Fludarabin besteht in der Myelosuppression und – in sehr hoher Dosierung – in einer schweren letal verlaufenden Demyelinisierung. Diese neurologische Toxizität wurde jedoch bei niedriger Dosierung nur sehr selten registriert.

Alle drei genannten Purinanaloga wirken sowohl auf proliferierende Zellen als auch auf Zellen in der Ruhephase des Zellzyklus. Neben der zytostatischen Wirkung besitzen sie eine immunsuppressive Wirkungskomponente, die eine wiederholte Kontrolle der Zahl und Funktion der CD4⁺- (Helfer-) und CD8⁺- (Suppressor-)zellen nach sich ziehen muss. Unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist in erster Linie die kumulative, dosislimitierende Myelotoxizität zu nennen. Zu den in der Regel reversiblen neurologischen Störungen gehören Schwäche, Parästhesien, Kopfschmerz, Agitation, Konfusion usw. Unter einer länger dauernden Fludarabin-Therapie (gilt auch für Cladribin und Pentostatin) wurden – ähnlich wie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien einer HIV-Infektion – gehäuft schwer verlaufende Infektionen berichtet; z. T. handelt es sich dabei um Erreger opportunistischer Infektionen (3, 4, 10).

Neue Substanzen zur Therapie von Patienten mit soliden Tumoren

Während die siebziger und achtziger Jahre medikamentöse Fortschritte vor allem bei „chemotherapiesensiblen“ Tumoren erbrachten, hat man in den letzten Jahren die neuen Substanzen (Anti-

metabolite, Taxane, Topoisomerase-I-Hemmstoffe usw.) vor allem bei gemeinhin als „chemotherapieresistent“ eingestuft Karzinomen erprobt (1, 2). Umso erstaunlicher ist, welche Fortschritte hierbei erzielt wurden. Dies ist umso bedeutsamer, als viel Antitumoraktivität bereits „verloren“ geht, da die neuen Substanzen bei bereits zytostatisch vorbehandelten Patienten getestet werden müssen (8). Beispielsweise gilt Doxorubicin bei Patientinnen mit metastasierenden Mammakarzinomen als eine der wirksamsten Einzelsubstanzen in der Primärtherapie (partielle Remissionsraten um 50 %). Hatten die Patienten aber bereits frühere Chemotherapien erhalten, so sinkt die Ansprechrate auf unter 20 %.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen induziert daher eine bereits etablierte „Standardtherapie“ eine gewisse Chemotherapieresistenz, die sich auch auf die nachfolgenden Behandlungsergebnisse mit innovativen Substanzen auswirkt. Mittels molekularbiologischer Methoden hat man bereits verschiedene Mechanismen entschlüsselt, die diese Multi-Drug-Resistenz verursachen. Mutationen des p53-Gens der Tumorzellen beeinflussen dabei den Beginn der Apoptose. In einer klinischen Studie wurde demonstriert, dass das Ansprechen auf Topotecan, einen neuen Topoisomerase-I-Inhibitor, z. B. von der geringeren Konzentration des Bcl 2-Genproduktes abhing. Aus diesen Überlegungen ist zu schlussfolgern, dass uns potenziell neue Zytostatika „verloren“ gehen können, weil sie an der „falschen“ Patientenklientel erprobt werden. Abhilfe könnten hier teilweise Studiendesigns schaffen, die z. B. neoadjuvante (präoperative) Therapieansätze favorisieren. Präoperative Chemotherapien können die Lebensqualität verbessern, z. B. durch die Möglichkeit, weniger radikale chirurgische Eingriffe (wie Laryngektomie, Extremitätenamputation oder Zystektomie) durchführen zu können. In klinischen Studien muss evaluiert werden, ob eine präoperative Chemotherapie zu vergleichbaren oder sogar besseren Heilungsraten führt. Beispiele hierfür sind die Behandlung des nichtkleinzelligen Bron-

chialkarzinoms im Stadium IIIA und des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms (15).

Der Antimetabolit **Gemcitabin** (Gemzar®), ein Pyrimidinanalogon des Cytarabins, ist gegen eine Reihe solider Karzinome wirksam (2, 11, 12). Dabei handelt es sich um Karzinome, die größtenteils als relativ chemotherapieunempfindlich gelten. Gemcitabin ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen (inoperablen), metastasierten Pankreaskarzinoms sowie des fortgeschrittenen, metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (hier in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum). Gemcitabin besitzt einen neuen Wirkungsmechanismus: nach Einbau von Gemcitabintriphosphat in die DNA sowie einem weiteren Nukleosid kommt es zu einem maskierten Kettenabbruch der DNA in der Tumorzelle. Dadurch haben die Exonukleasen, die den DNA-Strang auf Vollständigkeit kontrollieren, keine Möglichkeit mehr, genetische Reparaturmechanismen in Gang zu setzen. Die Folge davon ist der Zelltod.

Bezeichnend für den Typ dieser neuen Substanz sind einige klinische Beobachtungen. So galt es bisher als „Dogma“ der internistisch-onkologischen Therapie, dass höhere Remissionsraten (infolge Tumorrückbildung) die Lebensqualität der Patienten verbessern und dadurch die Überlebenszeit der Patienten verlängern. Dabei ist keineswegs schlüssig, dass höhere Remissionsraten zwangsläufig die Lebensqualität verbessern und zu längeren Überlebenszeiten führen. So bestand z. B. das Ergebnis einer großen kanadischen Studie (6), in der NSCLC-Patienten (non-small cell lung cancer) mit „best supportive care“ bzw. mit einer Cisplatin-Therapie verglichen wurden, darin, dass das Gesamtüberleben der mit Cisplatin behandelten Patienten trotz geringer Remissionsraten deutlich verbessert wurde. Und vielleicht noch wichtiger: zwischen Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf und solchen mit partieller Remission waren oft die Überlebenszeiten vergleichbar (6).

Im Zusammenhang mit solchen Beobachtungen ist das Wirkungsprofil von

Gemcitabin zu sehen. Trotz einer geringen Ansprechrate (Remissionen 5–12 %) verbessert Gemcitabin deutlich die Lebensqualität der Patienten mit Pankreaskarzinomen. Krankheitsabhängige Symptome werden vermindert. Bei relativ wenig UAW liegt der Nutzen der Gemcitabin-Therapie vor allem in einer Stabilisierung des Allgemeinzustandes; u. a. nehmen die Schmerzen ab und der Ernährungszustand bessert sich (besserer Appetit, Stabilisierung des Gewichts). Dieser klinische Benefit wurde mittels eines detaillierten Scoresystems dokumentiert (2).

Ähnlich positive Aspekte ergeben sich auch für die Behandlung bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. Patienten mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder bereits metastasierten Bronchialkarzinomen bringt die Behandlung mit Gemcitabin therapeutischen Nutzen. Gemcitabin hat in zahlreichen, weltweit durchgeführten Phase-II-Studien an nahezu 1.000 Patienten Remissionsraten (zumeist partielle Remissionen) von 20 bis über 25 % erreicht. Die 1-Jahresüberlebensrate dieser Patienten betrug 30–40 %, das mediane Überleben 41 Wochen. Die Verträglichkeit der Behandlung war bemerkenswert gut. Die Toxizität einschließlich der Knochen-

marksuppression war relativ gering bzw. milde. In Kombination mit Cisplatin werden Ansprechraten von bis zu 45–50 % erreicht (12). Zwei prospektive randomisierte Studien demonstrierten, dass die Monotherapie mit Gemcitabin vergleichbare Ergebnisse erzielt wie die häufig angewendete Kombination von Etoposid plus Cisplatin. Die Monotherapie mit Gemcitabin war jedoch wesentlich weniger toxisch. Weitere Verbesserungen der Therapie werden durch Kombination von Gemcitabin mit Taxanen, Carboplatin u. a. erwartet.

Gemcitabin zeigt ferner zytostatische Aktivitäten beim Mamma-, Ovarial- und insbesondere beim Blasenkarzinom (11). Wahrscheinlich sprechen auch vorbehandelte Patienten mit Morbus Hodgkin an. Gemcitabin weist ein günstiges UAW-Profil auf. Die Myelosuppression ist zumeist mild. Ferner kann es zu einem transienten Anstieg der Leberenzyme, einem grippeähnlichen Bild sowie zu nicht kardial bedingter Ödemneigung kommen (Tabelle 2).

Irinotecan (Campto®) und **Topotecan** (Hycamtin®) sind die ersten klinisch genutzten Vertreter einer Substanzklasse mit dem Wirkmechanismus der Topoisomerase-I-Hemmung. DNS-Topoisome-

rasen sind im Zellkern lokalisierte Enzyme, die für die Kontrolle, Erhaltung und Modifikation der Struktur oder Topologie der DNS während der Replikation und Translation verantwortlich sind. Diese Derivate des Camptothecins haben ein besser kalkulierbares Risiko für UAW als die Ausgangssubstanz 20(S)-Camptothecin (CAM). Deren klinische Entwicklung war bereits in den siebziger Jahren wegen schwerer UAW ins Stocken geraten. Beide Topoisomerase-I-Hemmer weisen demgegenüber ein günstigeres UAW-Profil auf und sind bei mehreren unterschiedlichen Karzinomarten offenbar unterschiedlich aktiv (5, 7, 13) (Tabelle 2).

Irinotecan ist für die Behandlung des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms nach Versagen einer „First line“-Therapie (in der Regel Folinsäure plus 5-Fluorouracil) zugelassen. Bei zuvor unbehandelten Patienten mit kolorektalen Karzinomen erreicht Irinotecan Ansprechraten von 20 bis über 30 % und ist damit zumindest genauso wirksam wie 5-Fluorouracil. Die Substanz ist auch bei Magenkarzinom, Bronchialkarzinomen (SCLC, NSCLC) und Zervixkarzinom wirksam (5, 13).

Als wichtigste UAW von Irinotecan sind eine Myelosuppression (Neutropenie)

Tabelle 2

Wirkungen und unerwünschte Wirkungen von neueren Zytostatika zur Therapie solider Karzinome

Pharmakon	Hauptaktivitäten (zugelassene Indikation: Fettdruck)	Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Empfohlene Dosis und Regime bei Monotherapie
Gemcitabin (Gemzar®)	Pankreaskarzinom, NSCLC, Mamma-, Ovarialkarzinom, Harnblasenkarzinom, Morbus Hodgkin u. a.	Myelosuppression (Neutro-, Thrombozytopenie), grippeähnliches Syndrom, Alopezie (< 1%); Lungentoxizität selten	1.000 mg/m ² /Tag, Tag 1, 8, 15; alle 4 Wochen; beim Pankreaskarzinom 1. Kurs über 7 Wochen, dann wie oben
Irinotecan (Campto®)	Kolorektale Karzinome, Magenkarzinom, SCLC, NSCLC, Zervixkarzinom u. a.	Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe), ANE-Syndrom, Alopezie; Lebertoxizität weniger häufig	USA: 125 mg/m ² /Tag, 1 x pro Woche über 4 Wochen, 2 Wochen Pause; Europa: 350 mg/m ² alle 3 Wochen
Topotecan (Hycamtin®)	Ovarialkarzinom, SCLC (+ ZNS-Metastasen), ZNS-Tumore, AML, MDS u. a.	Myelosuppression (Neutro-, Thrombozytopenie, Anämie), gastrointestinale Toxizität (z. B. Stomatitis, Diarrhoe), Alopezie	1–1,5 mg/m ² /Tag i.v. über 1 Std., alle 3 Wochen; auch Dauerinfusion mit 0,3–0,5 mg/m ² /Tag über 21 Tage, alle 4 Wochen

sowie gastrointestinale Toxizitäten (Nausea, Erbrechen, besonders Diarrhoe) zu nennen. Man unterscheidet eine akut auftretende Diarrhoe-Form von einer verzögert auftretenden Spätform mit „Cholera-ähnlichen“ Durchfällen. Da dabei der Wasser- und Elektrolythaushalt ernsthaft entgleisen kann, müssen die entsprechenden Parameter des Wasser- und Elektrolythaushaltes (bei entsprechender Substitution) kontrolliert werden. Weitere auffällige UAW sind eine Neigung zu Alopecie, Vasodilatation mit Flush, Hautexantheme und Transaminasenanstieg.

Topotecan ist für die „Second line“-Therapie beim Ovarialkarzinom zugelassen. Die Gesamtansprechraten reichen in den Phase-II-Studien von 13–35%; in einer Phase-III-Studie gegen Paclitaxel mit einer Ansprechrate von 21% für Topotecan beträgt die mediane Ansprechdauer (progressionsfreies Intervall) 18,9 Wochen. Topotecan ist auch wirksam beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) einschließlich Metastasen. Aufgrund der Fähigkeit von Topotecan, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, werden auch bei Hirnmetastasen und in geringerem Maße bei ZNS-Tumoren Remissionen erzielt. Bei hämatologischen Neoplasien (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom) wird Topotecan erprobt (5, 7, 13). Topotecan führt zu einer dosislimitierenden Myelosuppression (besonders Neutropenie mit oder ohne Infektionen), die bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin deutlich schwerere Grade erreichen. Therapieabhängige Sepsis und/oder febrile Neutropenien wurden berichtet. Nausea und Erbrechen sind milde bis moderat. Hypersensitive bzw. allergische Reaktionen bzw. Anaphylaxien können wie bei anderen Zytostatika auftreten. Die Alopecie ist vollständig. Die gleichzeitige G-CSF-Therapie kann die Dauer der Neutropenie verlängern, sodass G-CSF erst nach einer Topotecan-Therapie anzuwenden ist.

Literaturverzeichnis über AkdÄ-Geschäftsstelle erhältlich.

Prof. Dr. med. Dieter Fritze
Medizinische Klinik V
Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt

Prof. Dr. med. Hans-Dieter Peters
Zentrum für Pharmakologie und
Toxikologie
Department für Immunpharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Dr. med. Hans Harjung, Griesheim.

FAZIT

Cladribin und **Pentostatin** stellen für die Behandlung der Haarzell-Leukämie einen eindeutigen Fortschritt im Vergleich zur relativ langwierigen Behandlung mit Interferon-alfa dar. **Fludarabin** hat das therapeutische Arsenal für die Behandlung von Patienten mit chronisch lymphatischen Leukämien vom B-Zelltyp deutlich erweitert. In randomisierten Phase-III-Studien wird derzeit geprüft, ob die Kombination dieser Substanzen mit anderen Zytostatika die Überlebenszeit von Patienten bei einer Vielzahl maligner Lymphome verbessert.

Der Stellenwert der neuen Substanzen **Gemcitabin**, **Irinotecan** und **Topotecan** im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie in der Primärbehandlung solider Tumore ist derzeit nicht abschließend beschreibbar, da die klinische Entwicklung dieser Substanzen noch nicht abgeschlossen ist. Abgesehen von der Therapie des Pankreaskarzinoms, bei dem es die Lebensqualität der Patienten verbessert und die Überlebenszeit verlängert, ist Gemcitabin eines der wirksamsten Zytostatika gegen das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom und das Blasenkarzinom. Irinotecan scheint – abgesehen von der Therapie kolorektaler Karzinome – besonders bei Magen-, Pankreas- und kleinzelligem Bronchialkarzinom wirksam zu sein. Topotecan erweitert die Therapiemöglichkeiten beim Ovarialkarzinom (keine Kreuzresistenz mit platinhaltigen Zytostatika) und ist wahrscheinlich eine interessante Therapieoption für Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen (einschließlich ZNS-Metastasen) und bei ZNS-Tumoren.

Therapie der Lungenembolie

Die Lungenembolie stellt nach dem Myokardinfarkt und dem Hirninsult weiterhin die dritthäufigste Todesursache dar.

Das klinische Spektrum der Lungenembolien reicht von asymptomatischen Verläufen (60–70% aller Patienten mit tiefer Venenthrombose weisen szintigraphisch Perfusionsausfälle auf) bis zum plötzlichen Sekundenhertod bei fulminanter Lungenembolie. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Lungenembolie (z. B. nach Grosser und Greenfield). Die Notwendigkeit einer individualisierten Therapie ist zu betonen.

Das wesentliche prognostische Kriterium stellt das Ausmaß der durch die pulmonalarterielle Druckerhöhung bedingten rechtsventrikulären Funktionseinschränkung dar. Diagnostisch haben in den letzten Jahren neben klinischen Parametern (Puls, Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung) vor allem die Echokardiographie (insbesondere transösophageal) und die Spiral-CT neben den etablierten Verfahren der Lungenperfusions- und -ventilationsszintigraphie sowie der Pulmonalisangiographie einen besonderen Stellenwert erlangt.

Zur Zeit ergeben sich folgende Therapieempfehlungen:

Therapie bei akutem Ereignis

Die *Basismaßnahmen* umfassen die Gabe von Sauerstoff (bei Spontanatmung 3–6 l/min) zur Anhebung der Sauerstoffsättigung und pulmonalarteriellen Drucksenkung. Bei hämodynamisch beeinträchtigten Patienten kann durch Bettruhe und evtl. leichte Sedierung der Sauerstoffbedarf gesenkt werden.

• Antikoagulationsbehandlung

Durch Heparin werden ein appositionelles Thrombuswachstum verhindert und die Spontanlyse pulmonalarterieller Thromben begünstigt. Durch alleinige PTT-gesteuerte Heparinisierung konnte die Letalität der Lungenembolie von ca. 30% auf 8% gesenkt werden. Bei Fehlen absoluter

Kontraindikationen (z.B. aktive gastrointestinale Blutungen) sollten alle Lungenemboliepatienten (der hochgradige Verdacht reicht aus) mit Heparin in therapeutischer Dosierung behandelt werden.

Nach einer Bolusgabe von 5.000 – 10.000 IE schließt sich eine kontinuierliche intravenöse Gabe (Beginn mit 18 IE/kg/h) an. Das Erreichen der gewünschten Antikoagulation (Verlängerung der PTT um das 1,5 – 2,5fache) muss anfangs in vierstündlichen Intervallen, im Verlauf bei stabiler Antikoagulation mindestens einmal täglich überprüft werden. In den letzten Jahren sind 2 große Untersuchungen an zusammen ca. 1.000 Patienten mit Lungenembolie publiziert worden, die zeigen konnten, dass eine initiale Therapie mit subkutanen Gaben von niedermolekularem Heparin (NMH) genauso effektiv und sicher in der Therapie der Lungenembolie ist wie unfraktioniertes Standardheparin (UFH). Im Regelfall wird die Heparinisierung über 5–10 Tage fortgeführt, wobei bei Fehlen von Kontraindikationen und hämodynamisch stabilen Patienten bereits am 1. oder 2. Tag überlappend eine orale Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) begonnen werden kann.

Erweiterte Therapiemaßnahmen

Der Einsatz aggressiver Therapieverfahren sollte bei hämodynamisch instabilen Patienten (Grosser III und IV bzw. Greenfield III – V) erwogen werden.

• **Thrombolyse**

Bei der medikamentösen Thrombolyse müssen dem Nutzen einer zu erwartenden Senkung der Letalität (bei Patienten im Schock 32 %, ohne Schock 6 %) die möglichen Komplikationen (tödliche Blutungen ca. 2,2 %, intrakranielle Blutungen ca. 2,1 %) gegenübergestellt werden. Breite Akzeptanz finden thrombolytische Therapieverfahren bei Patienten mit massiver Lungenembolie und Schock. Möglicherweise profitieren Patienten mit echokardiographisch nachweisbarer rechtsventrikulärer Dysfunktion von einer Lyse.

Hinsichtlich der Wahl des Thrombolytikums und des optimalen Lyseprotokolls können trotz zahlreicher Vergleichsstudien keine allgemeingültigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Es werden heute

überwiegend sog. Kurzlysen bevorzugt, um eine raschere Reduktion der Pulmonalarteriendrucke zu erzielen und die Blutungskomplikationen zu vermindern. Durch lokale intrapulmonale Applikation des Thrombolytikums konnten die Therapieeffektivität und -sicherheit nicht erhöht werden. Theoretische Vorteile moderner Thrombolytika wurden in der Praxis bisher nicht bestätigt. Bei kreislaufstabilen Patienten konnte durch eine thrombolytische Therapie keine Reduktion der Frühletalität im Vergleich zur Heparin-Monotherapie gezeigt werden.

• **Katheterfragmentation und Cava-Schirm**

Verschiedene interventionelle Verfahren stellen vielversprechende Ansätze bei Patienten mit massiven Embolien dar. Ihre Anwendung ist bisher – ebenso wie das operative Verfahren mit extrakorporaler Zirkulation – auf wenige Einrichtungen beschränkt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollte der Einsatz eines Cava-Schirms nur bei hohem Blutungsrisiko und aktiver Blutung sowie bei einem Lungenemboliereseidiv unter laufender Antikoagulation erwogen werden. Bei gleicher Letalität ist nämlich der Nutzen einer initial niedrigeren Inzidenz an Lungenembolien im weiteren Verlauf durch signifikant häufigere Rezidive der tiefen Venenthrombose aufgehoben. Möglicherweise erbringen neu verfügbare temporäre Schirme in Zukunft eine Verbesserung.

Prophylaxe

• **Dauer der Antikoagulationstherapie**

Die Dauer der Antikoagulation richtet sich nach dem Risikoprofil des Patienten. Bei Fortfall des zur Lungenembolie (und tiefen Venenthrombose) führenden Risikos und bei thromboembolischem Erstereignis wird im Regelfall für 3 – 6 Monate mit Phenprocoumon (Zielwert INR 2,5 (2,0 – 3,0)) antikoaguliert. Sollte das thromboembolische Risiko fortbestehen und handelt es sich um ein thromboembolisches Rezidivereignis, muss die Antikoagulationstherapie dauerhaft fortgeführt werden. In diesen Fällen sollte sorgfältig nach der Ursache der zugrundeliegenden Thrombophilie (z. B. Tumorleiden, Faktor V-Leiden, AT III-Mangel, Protein C- und S-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, Hyperhomocysteinämie, Prothrombin

20210-Mutation u. a.) geforscht werden. Bei bestehenden Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation können niedermolekulare Heparine eingesetzt werden.

• **Pulmonale Thrombendarteriektomie**

Bei Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie der NYHA-Klassen III und IV sollte eine pulmonale Thrombendarteriektomie unter extrakorporaler Zirkulation und in Hypothermie erwogen werden. Bei erfolgreicher Operation ist die früher infauste Prognose dieser Patienten mittelfristig sehr gut.

Dr. med. Stefan Schubert

Prof. Dr. med. Heinz Heidrich

Innere Abteilung

Franziskus Krankenhaus

Budapester Straße 15-19, 10787 Berlin

FAZIT

Die Therapie der Lungenembolie erfolgt nach dem vorliegenden Schweregrad. **Unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosierung (PTT-gesteuert) bleibt der Standard.**

Ein eindeutiger Vorteil der kontinuierlichen Heparin-Infusion gegenüber der diskontinuierlichen Gabe niedermolekularer Heparine kann nicht behauptet werden. Die Therapiedauer beträgt 5 - 10 Tage, **überlappend wird bei hämodynamisch stabilen Patienten früh eine orale Antikoagulationstherapie begonnen.** Bei hämodynamisch instabilen Patienten werden aggressive erweiterte Therapieoptionen wie **Thrombolyse, Katheterverfahren und Operation** notwendig. Bevorzugt werden so genannte Kurzzeitlyseschemata. Theoretische Vorteile moderner Thrombolytika konnten bisher in der Praxis nicht bewiesen werden.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Rechtsherzbelastungszeichen ist der Stellenwert der Thrombolyse bisher noch unklar. Der Einsatz eines Vena Cava-Schirms sollte bei Kontraindikationen zur Antikoagulation und Lungenemboliereseidiv unter Antikoagulation erwogen werden. Patienten mit schwerer chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (NYHA III/IV) können von einer pulmonalen Thrombendarteriektomie profitieren.

Calciumantagonisten (Dihydropyridine): Datenübersicht²

Substanz (INN)	Handelsnamen	Markteinführung	HWZ (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Eiweiß-Bindung (%)	Tagesdosis ³ (mg) <max. Tagesdosis>	TTK ⁵ (DM) bei Tagesdosis	Ausscheidung Metaboliten renal (%)	Max. Plasmaspiegel (C max) (min)
Nifedipin ¹	z. B. Adalat [®] , Generika	1980 (Ind.: Hypertonie)	2–5	50–70	95	30 (3x10) <60>	1,28 Generika: ab 0,77	60–80	15–75
Nitrendipin	z. B. Bayotensin [®] , Generika	1985	2–24	10–22	97–99	20 (2x10) <40>	2,31 Generika: ab 0,35	77	90–120
Nisoldipin	Baymycard [®]	06.1990	10–12	4–8	>99	10 (2x5) <40>	1,88	70–80	30–120
Nicardipin	Antagonil [®]	10.1990	8	25–35	98	60 (3x20) <90>	2,81	60	30–60
Isradipin	Vascal [®] , Lomir [®]	11.1990	8,4	16–18	95	5 (2x2,5) <10>	2,31	60–65	120
Felodipin	z. B. Modip [®] , Munobal [®]	11.1991	24	15	99	5 (2x2,5) <10>	2,28	70	180–300
Nilvadipin	Escor [®] , Nivadil [®]	10.1992	15–20	14–19	98–99	8 (1x8) <16>	1,61	70–80	40
Amlodipin	Norvasc [®]	03.1994	35–50	64–80	97,5	5 (1x5) <10>	1,65	60	360–720
Lacidipin	Motens [®]	06.1998	13–19	10	>95	2 (1x2) <6>	1,40	30	30–150

Anmerkungen:

1. Kurzwirkende Calciumantagonisten, insbesondere nichtretardiertes Nifedipin, stehen im Verdacht, für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verantwortlich zu sein (AkdÄ: Aktueller Stand der Risiko-/Nutzenbewertung von Calcium-Antagonisten. Dt Ärztebl 1998; 95 (5): A-243).

2. Bei der Zusammenstellung der Datenübersicht wurden die Angaben der Hersteller laut Fachinformation zugrunde gelegt.

3. Die Angaben zur Tagesdosierung beziehen sich auf Regeldosen für Erwachsene in der Indikation „essentielle Hypertonie“. Selbstverständlich müssen

die Dosierungen jedem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden.

4. Zur Therapie der Hypertonie siehe auch: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie**, 1. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis 1998.

5. Tagestherapiekosten errechnet nach Preisstand September 1999 für die Packungsgröße N 3.

J. D. Tieden, Düsseldorf

Hinweis:

Die in den Beiträgen der AVP aufgeführten Angaben zu Dosierungen und Preisen wurden sorgfältig überprüft. Für die Richtigkeit können wir jedoch keine Gewähr übernehmen.

Effektivität der Antibiotikaphylaxe bei kritisch kranken Patienten

Nosokomiale Infektionen und besonders die Pneumonie sind gravierende Ursachen für Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten. Daher sind in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen worden, um valide Strategien zu entwickeln, Infektionen des Respirationstrakts und damit ggf. auch die Mortalität kritisch kranker Patienten, insbesondere bei respiratorischer Insuffizienz, zu reduzieren.

Eine seit 15 Jahren erprobte Strategie basiert auf dem Prinzip der selektiven Darmdekontamination (SDD). Durch topische Gabe nicht resorbierbarer Antibiotika (in den meisten Studien Tobramycin, Polymyxin und Amphotericin) in den Oropharynx und über eine nasogastrale Sonde bis in den unteren Digestionstrakt und der damit verbundenen Keimeradikation wird versucht, die Passage potentiell aerober Mikroorganismen aus Oropharynx und Magen-Darmtrakt zu verhindern. Andere Strategien kombinieren die topische, selektive Darmdekontamination mit einer systemischen Antibiotikagabe (in den meisten Studien Cefotaxim) in den ersten Behandlungstagen, um einer Frühinfektion vorzubeugen.

In einer Metaanalyse kontrollierter und randomisierter Studien (Gesamtzahl der Patienten: 5.727) aus den Jahren 1984 bis

1996, die die unterschiedlichen Strategien und Wirksamkeit der Antibiotikaphylaxe verglichen, konnten D'Amico et al. nachweisen, dass eine topische und systemische Antibiotikaphylaxe Infektionen des Respirationstrakts deutlich um 65 % reduziert. Eine geringere Protektion konnte für die rein topische Prophylaxe nachgewiesen werden. Als Ergebnis der Metaanalyse konnte weiterhin eine signifikante Reduktion der Mortalität kritisch kranker Patienten um 20 % bei kombinierter topischer und systemischer Prophylaxe festgestellt werden.

Trotz dieser Ergebnisse wird der Einsatz der prophylaktischen Antibiotikatherapie bei kritisch kranken Patienten weiterhin sehr kontrovers diskutiert. Der Einwand, der ungezielte Antibiotikaeinsatz könne zu einer unkalkulierbaren Antibiotikaresistenzentwicklung führen, kann durch bisherige Studien weder bewiesen noch widerlegt werden. Künftige Studien müssen diese Problematik genauer analysieren. Gesichert ist, dass durch die Reduktion pulmonaler Komplikationen bei Durchführung der selektiven Darmdekontamination die Liegedauer kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen verkürzt werden kann. Daher ist nach den bisherigen Ergebnissen die selektive Darmdekontamination auch aus ökonomischen Gesichtspunkten vorteilhaft.

Bei dem heutigen Stand der Diskussion gehen wir daher so vor, dass wir bei kritisch kranken Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, bei denen eine über die postoperative Nachbeatmung hinausgehende Respiratortherapie erforderlich wird, eine kombinierte topische und systemische Antibiotikaphylaxe durchführen.

Literatur

D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C et al.: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 1998; 316: 1275-1285.

*Dr. med. Werner Gödecke
Institut für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Klinikum Darmstadt
Grafenstr. 9, 64283 Darmstadt*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. E. Götz, Darmstadt.

FAZIT

Der positive Effekt der kombinierten topischen und systemischen Prophylaxe auf die Liegedauer und den Verlauf bei kritisch kranken Patienten sollte von jedem Intensivmediziner bei der Erstellung eines therapeutischen Regimes bedacht werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kardiale Wirkungen von Erythromycin

Es ist bekannt, dass Erythromycin zu einer dosisabhängigen Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes-Tachykardien führen kann. In dieser Beziehung verhält sich Erythromycin ähnlich wie Sotalol. Von diesem weiß man, dass sowohl die Verlängerung des QT-Intervalls als auch die hiermit selten einhergehenden ma-

lignen Herzrhythmusstörungen bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Wirkung von Erythromycin auf die kardiale Repolarisation und die Häufigkeit maligner Herzrhythmusstörungen ebenfalls bei Frauen ausgeprägter ist als bei Männern. Zur

Beantwortung dieser Frage wurde die Datensammlung der FDA für den Zeitraum 1970–1996 bezüglich des Zusammenhanges zwischen Erythromycin-Therapie und malignen Herzrhythmusstörungen analysiert. Zusätzlich wurden tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Repolarisationsphase bei Kaninchen durchgeführt.

Unter den 346 Fällen der FDA-Datensammlung waren etwa 60 % Frauen und 30 % Männer. Insgesamt wurden in dem Zeitraum 49 lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen bzw. arrhythmiebedingte Todesfälle, vor allem nach intravenöser Verabreichung von Erythromycin, festgestellt, 67 % davon bei weiblichen Patienten und 33 % bei männlichen. Die Verordnungshäufigkeit von Erythromycin in diesem Zeitraum war bei Männern und Frauen gleich. Die tierexperimentellen Befunde an zwei Spezies zeigten, dass weibliche Tiere unter Erythromycin mit einer ausgeprägteren Zunahme des QT-Intervalls reagierten als männliche. Gleichzeitig war die Zunahme des QT-Intervalls vor allem bei niedrigen Herzfrequenzen bei weiblichen Tieren deutlicher (sogenannte umgekehrte Frequenzabhängigkeit der QT-Zeit-Zunahme).

Kommentar

Es ist bekannt, dass es unter Klasse III-Antiarrhythmika bei Frauen häufiger zu Torsade de pointes-Tachykardien kommt als bei Männern. Dies wurde unter anderem auf veränderte pharmakokinetische Bedingungen mit bei Frauen höheren Plasmakonzentrationen zurückgeführt. Eine andere Erklärung besteht in einer größeren Empfindlichkeit der Repolarisationsphase gegenüber Kaliumkanal-Inhibitoren beim weiblichen Geschlecht. Offensichtlich gilt dies auch für Erythromycin. Dies erklärt, warum zumindest nach intravenöser Erythromycin-Gabe bei Frauen etwa doppelt so häufig maligne Herzrhythmusstörungen – vor allem Torsade de pointes-Tachykardien mit Tendenz zum Übergang in Kammerflimmern – beobachtet werden als bei Männern.

Literatur

Drici MD, Knollmann BC, Wang WX, Woosley RL: Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. JAMA 1998; 280: 1774–1776.

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Abteilung Kardiologie
Martinstraße 52, 20246 Hamburg*

Vorhersagbarkeit einer therapielimitierenden schweren Toxizität von Azathioprin durch Thiopurin-Methyltransferase-Genotypisierung

In einer Arbeit von Black et al. wird die Möglichkeit der Vorhersage des Risikos einer schweren Azathioprin-Toxizität durch eine Analyse des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase aufgezeigt.

In die Untersuchung wurden 67 Patienten (55 Frauen und 12 Männer) eingeschlossen, die nach vorheriger Genotypisierung Azathioprin in einer Dosierung von 2-3 mg/kg Körpergewicht pro Tag wegen rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder anderer rheumatischer Erkrankungen erhielten. Bei 6 Patienten war eine Punktmutation der Nukleotide 460 und 719 (TPMT*3A) nachweisbar. Bei 5 von diesen 6 Patienten musste vier Wochen nach Therapiebeginn die Behandlung mit Azathioprin wegen Abfall der Leukozytenzahl ($0,9 - 2,7 \times 10^9/l$) abgebrochen werden, der sechste Patient war noncompliant. Die Therapie konnte bei den Patienten ohne die genannte Mutation signifikant länger (6 bis über 180 Wochen, Median: 39 Wochen) im Vergleich zu denen mit mutanten Allelen (2 bis 4 Wochen, Median: 2 Wochen); ($P=0,018$) durchgeführt werden.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine prospektive Bestimmung des Thiopurin-

Methyltransferase-Genotypus die Identifikation von Risikopatienten erlaubt. Die Genotypisierung der Thiopurin-Methyltransferase erfolgte mit einer Methode, die in vielen Laboratorien bereits routinemäßig eingesetzt wird.

Literatur

Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK et al.: Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Int Med 1998; 129: 716-718.

Dr. med. Ulrike Ebert

Prof. Dr. Dr. med. W. Kirch

*Institut für Klinische Pharmakologie
Technische Universität Dresden
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden*

FAZIT

Die Anwendung des Arzneistoffs Azathioprin wird durch seine hämatologische Toxizität limitiert. Eine Thiopurin-Methyltransferase-Genotypisierung vor Beginn einer Azathioprin-Therapie ist aber zur Abschätzung des Risikos schwerer toxischer Nebenwirkungen geeignet.

Aus der 68. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)“

Acetylcystein

Der AkdÄ liegt eine größere Zahl von Meldungen über schwere Hautreaktionen vor. Die Experten des Gremiums sind der Auffassung, dass diese eher auf die Co-Medikation als auf Acetylcystein zurückzuführen sind. Dennoch kann die Substanz nicht als nebenwirkungsfrei angesehen werden. Insbesondere sollte

beachtet werden, dass es bei Patienten mit asthmatischer Diathese unter Acetylcystein zu schweren bronchialen Reaktionen kommen kann.

Iopamidol/Iopromid/Ioversol

Die UAW von Kontrastmitteln sind lange bekannt (Deininger HK: Röntgenkon-

trastmittel und ihre Nebenwirkungen. AVP 2/97). Es liegen keine Daten vor, die die nichtionischen gegenüber den ionischen Kontrastmitteln als generell nebenwirkungsärmer ausweisen. Neben den bekannten allergischen und anaphylaktischen Reaktionen werden auch immer wieder kardiale und rhythmologische UAW gesehen. QT-Verlängerungen, ST-Senkungen oder Bradykardien sollen bei allen Kontrastmitteln in ähnlicher Häufigkeit vorkommen, während sich das Thrombogenitätspotential stark unterscheidet.

Montelukast (Singulair®)

Der AkdÄ liegen Berichte über Arthralgien, Vaskulitiden und Fälle von Churg-Strauss-Syndrom vor. Die therapeutische Stellung der Substanz in der Behandlung des Asthmas ist unklar. Im übrigen handelt es sich um eine recht teure Therapie, die sehr intensiv beworben wird. Eine Mitteilung der AkdÄ zu Montelukast im Deutschen Ärzteblatt ist in Vorbereitung.

Erythropoetin

Erythropoetin steht an dritter Stelle in der Häufigkeit der UAW-Meldungen an die AkdÄ bezüglich Auftreten einer Hypertonie. Experten wollen dies aber nicht

auf die Substanz zurückführen, vielmehr auf eine ungenügende Einstellung des „Trockengewichtes“ bei Dialysepatienten.

Auch Krämpfe werden im Zusammenhang mit einer Erythropoetin-Gabe relativ häufig gemeldet. Zwar gibt es Doppelblindstudien, in denen sich keine Häufung von Krampfanfällen bei behandelten Patienten ergab, jedoch könnten ein rascher Anstieg von Blutdruck und Hämatokrit, eine Hyponatriämie oder eine urämische Enzephalopathie mögliche Erklärungsmechanismen darstellen.

Es besteht die Befürchtung, dass die Hämatokritwerte (Hämoglobinwerte) zu hoch eingestellt werden. Hierauf zielen Expertenempfehlungen, deren Unabhängigkeit im Hinblick auf die unerhört teure Therapie nicht sicher erscheint. Die AkdÄ wird sich um eine objektive und ausgewogene Empfehlung unter dem Aspekt einer Kosten-Risiko-Abwägung bemühen und diese in AVP publizieren.

Flupirtin

Etwa 35% der gemeldeten Nebenwirkungen für dieses Medikament betrafen

das ZNS, 17% den psychiatrischen Formenkreis. Die anwesenden Experten sind der Überzeugung, dass ein Suchtpotential nicht gänzlich auszuschließen ist. Die Substanz wird relativ weit verbreitet angewendet; die möglichen UAW sind allerdings unzureichend bekannt. Deshalb wird hier um besondere Aufmerksamkeit gebeten.

Fexofenadin

Während Fexofenadin bisher nicht als proarrhythmisch galt, liegen inzwischen Meldungen vor, die dieser Annahme entgegenstehen. Möglicherweise spielen hierbei auch Co-Medikation und Grundleiden eine Rolle. Erhöhte Aufmerksamkeit ist dringend zu empfehlen.

Sollten Sie selbst unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Ihren Patienten beobachten, bitten wir Sie, uns diese auf dem regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckten Berichtsbogen, ggf. auch formlos schriftlich oder telefonisch, mitzuteilen (Anschrift, Tel.- und Fax-Nr. siehe Impressum).

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

Warn-Signale

Es wird über eine 76-jährige Patientin berichtet, die dreimal hintereinander aus verschiedenen Gründen **Ampicillin** (mit und ohne Clavulansäure) erhielt und danach eine **aseptische Meningitis** entwickelte (Brit Med J 1999; 318: 1521).

Unter dem neuen Antidepressivum **Nefazodon** (Nefadar®) wurden drei Fälle schwerer **Leberfunktionsstörungen** beobachtet. Es wird gefordert, dass vor und während einer solchen Therapie regelmäßig die Leberenzyme kontrolliert werden (Ann Int Med 1999; 130: 285).

Während der Behandlung mit **Terbinafin** trat ein totales **Leberversagen** auf. Die Patientin hatte wegen einer Nagelmykose für fünf Tage täglich 250 mg dieses An-

timykotikums eingenommen. Sie konnte durch eine Lebertransplantation gerettet werden (N Engl J Med 1999; 340: 1292).

Ein Fall toxischer **Erythrodermie** wurde auf **Ticlopidin** zurückgeführt. Der Patient konnte mit Steroiden und Histamin-Antagonisten gerettet werden (N Engl J Med 1999; 340: 1212).

Eine 53-jährige Patientin entwickelte unter dem Sedativum **Zolpidem** (Stilnox®, Bikalm®) eine schwere **hepatotoxische Reaktion**. Da ein Leberenzymanstieg nach einer ersten Einnahme nicht richtig erkannt wurde, kam es zu einer Reexposition mit einem Anstieg der Gamma-GT bis auf 242 U/l (Brit Med J 1999; 318: 1179).

Es ist lange bekannt, dass unter dem Antiepileptikum **Lamotrigin** (Lamictal®) Leukopenien und Thrombozytopenien auftreten können. Nun wurde über einen Fall berichtet, bei dem es zu einer **Agranulozytose** kam, die sich nach Absetzen rasch besserte (Brit Med J 1999; 318: 1179).

Schwere Leberreaktionen unter Flutamid

Ein 14-jähriges Mädchen, das wegen eines Hirsutismus im Gesicht mit **Flutamid**, einem sonst in der Behandlung des Prostatakarzinoms üblichen Antiandrogen, behandelt wurde, erlitt ein fulminantes **Leberversagen**. Die junge Patientin konnte durch eine Lebertransplantation gerettet werden.

Solche schweren Leberreaktionen sind aus der Therapie des Prostatakarzinoms bekannt, gelten aber als selten (3 Fälle auf 10.000 Behandlungen).

Literatur:

Andrade et al.: Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. Lancet 1999; 353: 983.

Risiko schwerer Hauterscheinungen bei antiepileptischer Therapie

In einer groß angelegten, internationalen Studie untersuchten Rzany et

al. das Risiko des Auftretens eines **Stevens-Johnson-Syndroms** und einer **toxischen epidermalen Nekrolyse** bei Patienten, die unter Antiepileptika standen. Das Risiko für die genannten Hautreaktionen war in den ersten acht Behandlungswochen besonders hoch und betraf insbesondere **Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital** und **Lamotrigin**. Letzteres sollte ohnehin nur unter Bedingungen gegeben werden, die eine ganz besonders enge Überwachung ermöglichen. Die Letalität dieser Hautreaktionen betrug 16 %. Bemerkenswert ist, dass die Ereignisse offenbar nicht nach Valproinsäure auftraten. Werden die ersten acht Wochen einer antiepilepti-

schen Therapie mit den o. g. Medikamenten komplikationsfrei überstanden, ist offenbar mit diesen gefährlichen Hautveränderungen kaum mehr zu rechnen.

Literatur:

Rzany B et al.: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case control study. Lancet 1999; 353: 2190-2194.

HÖ

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Sparfloxacin

Zusammenfassende Bewertung

Sparfloxacin (Zagam®) ist ein relativ neuer Gyrasehemmer (Markteinführung März 1997) aus der Gruppe der Fluorochinolone, der von der Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in Gruppe III (zusammen mit Levofloxacin und Grepafloxacin) eingeteilt wurde und damit zu den „Chinolonen mit verbesserter Wirksamkeit gegen grampositive und atypische Erreger“ gehört. Das antimikrobielle Spektrum ist in vielem den Gyrasehemmern der Gruppe II wie Ofloxacin und Ciprofloxacin vergleichbar; *Sparfloxacin* weist jedoch eine deutlich bessere Aktivität gegen grampositive Erreger, insbesondere Streptokokken sowie atypische Erreger, auf.

Wegen der geringen Verträglichkeit ist es nur indiziert bei der Behandlung radiologisch bestätigter, ambulant erworbener Pneumonien, die entweder durch hochgradig resistente Pneumokokken verursacht sind oder die in einem epidemiologischen Umfeld auftreten, das auf ein hohes Risiko eines solchen multiresistenten Stammes hinweist. Zu solchen Epidemiegebieten zählen heute Ungarn, Spanien, Frankreich sowie Südafrika. In Deutschland beträgt der Anteil von hochresistenten

Pneumokokken ca. 1 bis 2%; damit dürfte sich die Indikation für diese vergleichsweise recht teure Therapie (Behandlungszyklus über 10 Tage: ca. 180 DM) selten stellen.

Antibiotische Wirkung

Im grampositiven Bereich: Streptococcus pneumoniae einschließlich der hochresistenten Stämme, Streptokokken der Gruppen A, C und G, Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel); im gramnegativen Bereich: Haemophilus influenzae (auch β -Laktamasebildner), Moraxella catarrhalis; atypische Pneumonie-Erreger: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci und Chlamydia pneumoniae sowie Legionella spp.

Indikationen

Wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen (s.u.) nur indiziert bei Verdacht auf bzw. bei nachgewiesener, ambulant erworbener Pneumokokkenpneumonie mit hoch Penicillin-resistenten Pneumokokken.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Fluorochinolone; Schwangerschaft und Stillperiode; Kinder in der Wachstumsphase; G-6-PD-

Mangel; gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Sotalol oder Bepridil; bekannte QT-Verlängerung; UV-Strahlenexposition; unbehandelte Epilepsie.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Am häufigsten treten gastrointestinale Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sowie Hautreaktionen wie Juckreiz, Erytheme, Exantheme sowie Phototoxizität (häufiger als bei anderen Fluorochinolonen) auf; seltener ZNS-Störungen (Schlaflosigkeit, Halluzinationen, etc.), Muskel- und Gelenkschmerzen, Herzrhythmusstörungen, anaphylaktische Reaktionen sowie Transaminasenerhöhung und Blutbildveränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie). Es besteht ein additiver Effekt mit anderen Substanzen, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Erythromycin oder Chinin.

Besonderheiten:

Wie alle Fluorochinolone wirkt *Sparfloxacin* bakterizid und wird nach oraler Aufnahme nahezu vollständig resorbiert. Es hat wie alle Chinolone ein großes Verteilungsvolumen und damit eine hohe Penetration ins Gewebe.

Dosierung

Initial 1x400 mg, dann 1x200 mg p.o./die. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Krea.-Clearance < 30 ml/min) nach der Initialdosis (1x400 mg) 1x200 mg alle 48 h.

*Dr. med. Sebastian Lemmen
Dr. med. Dirk Zollmann
Zentralbereich für
Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigshafen.

Sildenafil – der derzeitige Wissensstand

Mit Sildenafil (Viagra®) steht erstmals ein wirksames Präparat zur oralen Therapie der erektilen Dysfunktion zur Verfügung. Studien zu Langzeitnebenwirkungen liegen nicht vor, doch wird man (bei richtiger Anwendung) davon ausgehen müssen, dass das Präparat intermittierend genommen wird und daher Langzeit-UAW nicht ins Gewicht fallen. Welche UAW sich bei ärztlich nicht indiziertem übermäßigem Gebrauch ergeben können, muss abgewartet werden.

Sildenafil ist ein selektiver Hemmstoff der zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase vom Typ 5 (PDE 5). Es ist indiziert bei allen Formen der erektilen Dysfunktion, die nicht durch pathoanatomische Veränderungen des Penis verursacht sind.

Sildenafil potenziert die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten und Stickstoffmonoxid-Donatoren (Molsidomin, Amylnitrit, „Poppers“). Es sind bereits Todesfälle nach kombinierter Gabe bekannt geworden. Wegen möglicher retinaler Nebenwirkungen sollten Patienten mit einer Retinitis pigmentosa von der Einnahme ausgeschlossen werden. Als

UAW werden insbesondere Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Magenbeschwerden, verstopfte Nase, verändertes Sehvermögen und Durchfall berichtet. Der AkdÄ liegen in der UAW-Datenbank System Phoenix® eine Reihe von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, z.T. mit tödlichem Ausgang, vor. Bereits vor der Zulassung in Deutschland hatte die FDA über mehr als 150 Todesfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von Sildenafil berichtet.

Die AkdÄ hat bereits wiederholt auf mögliche Risiken von Sildenafil aufmerksam gemacht und Hinweise zur sicheren Anwendung gegeben (z. B. Hinweise zur sicheren Anwendung von Sildenafil (Viagra®). Dt. Ärztebl 1998; 95 (41): A-2575 / Aus der UAW-Datenbank der AkdÄ: Exitus letalis nach Einnahme von Viagra®. Dt. Ärztebl 1998; 95 (48): A-3087). Vor einer Verordnung sollte der behandelnde Arzt immer eine genaue Anamnese erheben (inkl. Medikamentenanamnese!), den Patienten sorgfältig untersuchen und beraten.

Auf nüchternen Magen genommen ist der höchste Spiegel nach 30 – 45 Minu-

ten zu erwarten, bei gefülltem Magen nach etwa zwei Stunden. Die Wirkung des Präparates setzt aber eine bestehende Libido und erotisch-sexuelle Stimulation voraus. Im Dosisbereich 25, 50 und 100 mg ließ sich eine dosisabhängige Wirksamkeit darstellen.

*Prof. Dr. med. Dietrich Höffler
Medizinische Klinik III
Klinikum Darmstadt
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt*

FAZIT

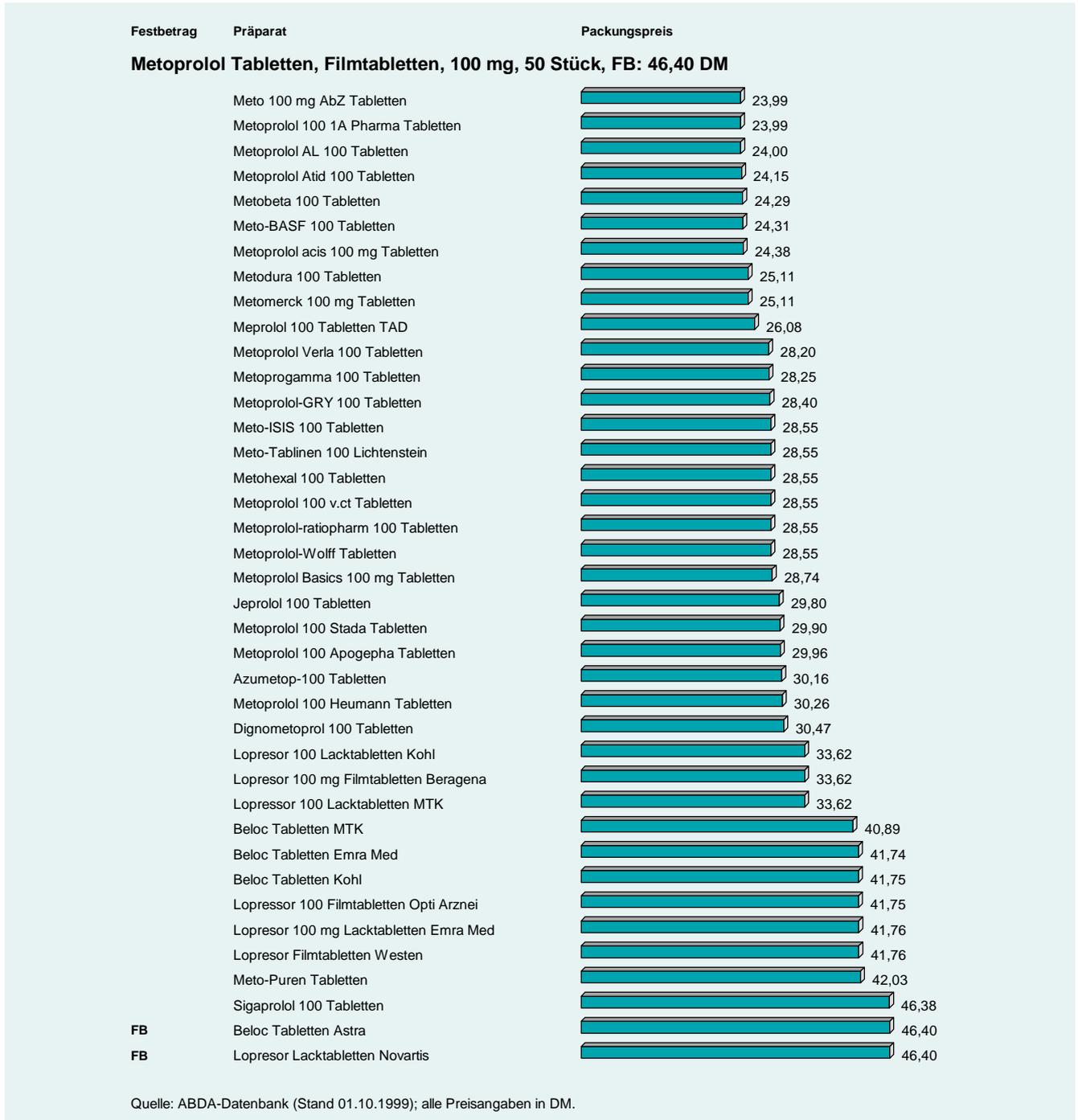
Der derzeitige Wissensstand ist noch zu gering, um die Risiken der durchaus wirksamen Substanz in vollem Umfang zu übersehen. Streng zu beachten ist aber immer, dass die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und NO-Donatoren bzw. Nitraten absolut kontraindiziert ist. Der Arzt sollte jeden Patienten gezielt nach der Einnahme von Sildenafil befragen, insbesondere bei der Verordnung von Herz-Kreislaufmedikamenten. Vor der Selbstmedikation (z. B. Bezug über Internet) ist dringlichst zu warnen.

Die preisgünstige Verordnung: Metoprolol

Laut Arzneiverordnungs-Report 1998 stellen die beta,-selektiven Substanzen seit nunmehr 15 Jahren die therapeu-

tisch bedeutsamste Gruppe unter den Betarezeptorenblockern dar. Auf diese Gruppe entfallen fast 70 % aller Verord-

nungen der Betablocker, wobei die Metoprolol-haltigen Arzneimittel führend sind.



Erratum

AVP 2/1999: Die preisgünstige Verordnung

Bei der Darstellung der Preisvergleiche zu Omeprazol zeigt der obere Teil der Grafik die sich im Handel befindlichen Präparate Omeprazol oral 20 mg, **15 Stück** (und nicht wie angegeben: 30 Stück).

Wir bitten das Versehen zu entschuldigen.

Red.

Nierenversagen unter Diuretikatherapie

Eine 84-jährige Patientin wurde wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Cor hypertonicum mit einem Schleifendiuretikum stationär behandelt. Sie konnte rekompensiert mit einer deutlich eingeschränkten, aber stabilen Nierenfunktion entlassen werden (Kreatinin: 0,97 mg/dl, Harnstoff: 80 mg/dl). 14 Tage später wurde sie unter dem Bild eines akuten Nierenversagens erneut aufgenommen (Kreatinin: 5,8 mg/dl, Harnstoff: 260 mg/dl). Die Blutdruckwerte waren deutlich hypoton (90/60 mm Hg).

Was war passiert?

Die Patientin hatte ambulant Losartan (50 mg) plus Hydrochlorothiazid (12,5 mg) als Kombinationspräparat zusätzlich zu der schon bestehenden Medikation mit einem Schleifendiuretikum erhalten. Nach Absetzen der AT-II-Antagonist/Thiazid-Kombination besserte sich die Nierenfunktion wieder bis zu einem

Kreatinin von 1,08 mg/dl und Harnstoff von 72 mg/dl.

Grundsätzlich ist bei schon bestehender diuretischer Therapie mit einer stärkeren blutdrucksenkenden Wirkung durch ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten zu rechnen als bei der Monotherapie. Sinkt der Blutdruck dann unter ein bestimmtes Maß, ist die Autoregulation der Niere nicht mehr in der Lage, eine für die Funktion der Nieren ausreichende Perfusion zu gewährleisten. Insbesondere bei älteren, niereninsuffizienten Patienten ist dies zu berücksichtigen.

Bei vorgeschädigter Niere besteht immer die Möglichkeit von weiteren Nierenfunktionseinschränkungen schon durch ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten allein. Dieses Risiko ist natürlich bei aktiviertem Renin-Angiotensin-System (diuretische Therapie) erhöht. Im vorliegen-

den Fall wurde die diuretische Wirkung sogar noch durch die Kombination eines Thiazides mit einem Schleifendiuretikum (sequentielle Nephronblockade) potenziert.

*Dr. med. Michael Zieschang
Städtische Kliniken Darmstadt
Medizinische Klinik III
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt*

FAZIT

Insbesondere bei schon eingeschränkter Nierenfunktion sind zu Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT-II-Blockern die Nierenfunktion und der Blutdruck engmaschig zu überwachen. Wird daneben noch eine sequentielle Nephronblockade zur Diurese eingesetzt, so ist diese Therapie sehr wirksam. Allerdings ist dadurch leider auch das Risiko möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöht.

Der ungewöhnliche Fall

Eine 62-jährige Chemikerin leidet seit mehreren Jahren an einem gut eingestellten Hypertonus, der mit dem Beta-blocker Nebivolol (2,5 mg/die) behandelt wird. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet.

In der zweiten Dezemberhälfte 1998 erkrankte die Patientin an einer akuten Pharyngitis, die sich trotz mehrfacher ärztlicher Konsultationen verschlimmerte und insbesondere morgens zur Expektoration blutigen Schleims führte. Von einem HNO-Arzt erhielt sie im Abstand von 2 Tagen je 1,2 Mio IE Penicillin, zusätzlich ein lokal wirkendes Adstringens und Thymianfluidextrakt als Expektorans. Da sich die Beschwerden nicht besserten und die Patientin zunehmend an ihrer Erkrankung „verzweifelte“, wurden mehrere Ärzte in die Be-

handlung „einbezogen“, die nacheinander bis Anfang Mai 1999 folgende Arzneimittel verordneten:

1. Cefixim-Tabletten durch die Hausärztin,
2. Fusafungin-Dosierspray durch einen HNO-Arzt,
3. Lokalbehandlung mit einem „Tonicum“ durch die Hausärztin über 10 Tage,
4. eine Woche Meditonsin®H-Lösung (Aconitinum D5-, Atropinum D5- und Mercurius cyanatus D5-enthaltendes homöopathisches Mittel) durch einen weiteren Arzt nach Rücksprache mit einem Apotheker,

5. des Weiteren im Februar 1999 durch die Hausärztin für 10 Tage Doxycyclin (200 mg/die),
6. Anfang März 1999 durch einen Pulmologen für 6 Tage Budesonid-haltiges Spray, das wegen Unverträglichkeit abgesetzt wurde und
7. durch einen HNO-Arzt nochmals Fusafungin-Spray für 5 Tage.

Die Überweisung zu einem HNO-Arzt einer anderen Stadt auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin erbrachte die Verordnung von Tonsiotren®H, Natrium muriaticum C 30 und die ärztliche Offenbarung: „Ich kann Ihnen nicht helfen, ich überweise Sie zum Homöopathen“. An dieser Aussage verzweifelte die Patientin, denn sie vermutete, man halte sie für „geistig krank“. „Mit Homöopathie hatte sie als naturwissenschaftlich ausgebildete Akademikerin

nichts im Sinn“, zudem hatte sie in der Roten Liste® die Zusammensetzung der Präparate erfasst.

Während dieser Zeit wurden auch eine Reihe diagnostischer Maßnahmen veranlasst: Blutuntersuchungen, Lungenfunktionstests, Speicheluntersuchungen auf Pilzbefall, eine Gastroskopie sowie ein Computertomogramm des Thorax.

Nach einer Fernsehsendung Anfang April 1999 im MDR, die sich mit unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln beschäftigte, wurde der Referent mit diesem Fall durch einen Anruf sowie einem nachfolgenden Brief konfrontiert. Anhand der schriftlichen Darstellung

der Behandlung und gezielter Fragen zum Ernährungsverhalten wurde klar, dass die Patientin nicht an einer Infektion im Rachenbereich litt. Sie verzehrte regelmäßig Zitrusfrüchte und nahm zusätzlich Ascorbinsäure, die schon wiederholt bei Patienten zu unspezifischen Entzündungen im Rachenbereich geführt haben. Nach strikter Anweisung, den Verzehr von Zitrusfrüchten, Kiwis sowie die Einnahme von Ascorbinsäure zu stoppen, kam es innerhalb weniger Tage zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden.

Bleibt noch zu klären, um welche Erkrankung es sich bei der Patientin handelte. Weitgehend unbekannt ist, dass Ascorbinsäure als Antigen fungieren und

damit auch allergische Reaktionen auslösen kann. Im Schrifttum der letzten 20 Jahre wurde nichts zu diesem Thema publiziert, allerdings sind in einer älteren Arbeit 3 Fälle von allergischen Reaktionen des Respirationstraktes und der Haut beschrieben (Vassal, 1976).

Literatur

Vassal AP: A propos de trois allergies respiratoires et cutanes de l'acide ascorbique. Rev Fr Allergol 1976; 16: 593.

*Prof. Dr. med. Knut-Olaf Hausteil
Institut für Nikotinforschung
und Raucherentwöhnung
Johannesstraße 85–87, 99084 Erfurt*

... was uns sonst noch auffiel

Veränderung der Verschreibungspraxis von Antidepressiva bei ambulanten psychiatrischen Patienten in den USA

Anhand der Daten des NAMCS (National Ambulatory Medical Care Survey) wurde die Verschreibung von Antidepressiva bei ambulanten psychiatrischen Patienten in Amerika analysiert. Dabei wurden die Daten von 1985 mit denen aus den Jahren 1993/94 verglichen.

Danach hat sich die Wahrscheinlichkeit für psychiatrische Patienten, beim Besuch

eines Psychiaters ein Antidepressivum zu erhalten, in diesem Zeitraum von knapp zehn Jahren um das 2–3fache erhöht. Die erhöhte Verschreibungsrate von Antidepressiva war besonders deutlich bei Kindern und jungen Erwachsenen, bei neuen Patienten sowie bei Patienten mit Anpassungsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, diagnostisch nicht eindeutig zuzuordnenden Depressionen bzw. Dysthymi-

en und bei einigen Angsterkrankungen. In den neunziger Jahren entfiel die Hälfte der Antidepressiva-Verschreibungen auf SSRIs. Die Autoren bewerten ihre Ergebnisse sehr vorsichtig, äußern aber Zweifel daran, ob diese massive Veränderung der Verordnungsgewohnheiten in jedem Fall auf ausreichender wissenschaftlicher Evidenz beruht.

Literatur

Olfson M et al.: Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 310–316.

MOE

Evaluation der medikamentösen Therapie ambulanter Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen

Anerkannte Therapiestandards für die primäre und sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen werden nicht ausreichend in die Praxis umge-

setzt. Dies zeigte eine prospektive Studie von Harder et al. (2), bei der die ambulanten Verschreibungen durch Allgemeinmediziner für 346 Patienten mit kardio-

vaskulären Erkrankungen überprüft wurden. Als Ergebnis zeigte sich, dass eine beträchtliche Zahl der ambulanten Verschreibungen nicht mit den gängigen therapeutischen Empfehlungen übereinstimmte. So wurden insgesamt 13% der Verschreibungen aufgrund Über- oder Underdosierung bzw. falsch spezifizierter Dosierungsintervalle als unangemessen angesehen. Für 7% der Arzneimittel bestand keine entsprechende Indi-

kation, während andererseits 30% der Patienten trotz bestehender Indikation das entsprechende Arzneimittel nicht erhielten. Beispielsweise bekamen 7% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt weder Acetylsalicylsäure noch eine andere antithrombotische Therapie, ohne dass ein Grund dafür ersichtlich gewesen wäre. Betarezeptorenblocker wurden nur bei 19% der Postinfarktpatienten und ACE-Hemmer nur bei 31% der Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion in richtiger Dosierung gegeben.

Aus einer kürzlich zur Frage des Einsatzes von Betablockern nach Herzinfarkt veröffentlichten Studie aus den USA geht hervor (1), dass die Anzahl der behandelten Patienten weit niedriger ist, als es nach dem Wissensstand sinnvoll wäre. Viele Patienten wurden offensichtlich nicht behandelt, weil die Kontraindikationen (Herzinsuffizienz, COPD) überbewertet sowie ein lediglich theoretisch begründeter Ausschluss wegen

hohen Lebensalters vorgenommen wurden. Betrachtet man aber die trotz der Ausschlusskriterien behandelten Patienten, so hatten diese einen erheblichen Nutzen von der Therapie.

Literatur

1. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489 – 497.

2. Harder S, Thürmann P, Thierolf C, Klepzig H: Prescription of cardiovascular drugs in outpatient care: a survey of outpatients in a German university hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (4): 195-201.

*Professor Dr. med. Jürgen C. Frölich
Priv.-Doz. Dr. med. Stefanie M. Bode-Böger
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover*

Hinweis

Siehe auch die Evidenz-basierten Therapieempfehlungen der AkdÄ:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie**, 1. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis 1998
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz**, 1. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis 1998

FAZIT

Die vorliegende Studie bestätigt, dass ein großer Anteil von Patienten nicht in den Genuss der zur Zeit wissenschaftlich fundierten Therapie kommt. Dies Ergebnis betont, wie notwendig die laufende Information der niedergelassenen Kollegen ist.

Primäre Prävention akuter koronarer Ereignisse

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersuchten Downs et al. (1) den Effekt des HMG-CoA-Reduktasehemmers Lovastatin (20-40 mg/die) in der primären Prävention kardialer Ereignisse bei Patienten mit durchschnittlich hohen Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten sowie erniedrigten HDL-Cholesterinwerten. 5608 Männer im Alter zwischen 45 und 73 Jahren und 997 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 55 und 73 Jahren erhielten nach Einschluss in die Studie Lovastatin (20-40 mg/die) oder Placebo. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine unbehandelte arterielle Hypertonie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie klinische oder anamnestic Hinweise auf arterielle Durchblutungsstörungen.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie zeigen, dass Lovastatin LDL-Cholesterin um 25% auf durchschnittlich 114 mg/dl (2,96 mmol/l) reduzierte und HDL-Cholesterin um 6% auf durchschnittlich 40 mg/dl (1,02 mmol/l) angehoben werden konnte. In der Placebo-Gruppe waren die Änderungen der Lipidwerte klinisch nicht bedeutsam. Verglichen mit Placebo konnte das Auftreten akuter koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod) nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren bei Patienten mit normalen LDL- und erniedrigten HDL-Cholesterinwerten durch Lovastatin um 37% gesenkt werden. Die Autoren schließen daraus, dass Messungen des HDL-Cholesterins zur Feststellung des kardiovaskulären Risikos notwendig sind und die Richtlinien des National

Cholesterol Education Programs (NCEP) hinsichtlich der pharmakologischen Interventionen bei Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinwerten überdacht werden müssen.

Pearson (2) begrüßt in seinem Kommentar in derselben Ausgabe der Zeitschrift die Bemühungen der Autoren, Möglichkeiten der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aufzuzeigen. Trotz der überzeugenden Ergebnisse der AFCAPS/TexCAPS-Studie kann freilich nach Ansicht von Pearson aufgrund der hohen Kosten ein genereller Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil in der primären Prävention kardialer Ereignisse nicht empfohlen werden. Notwendig seien weitere Analysen zur Identifizierung von Subgruppen, bei denen eine lipidsenkende Therapie kosteneffektiv angewendet werden kann. Die NCEP-Richtlinien sollten im Hinblick auf die vorliegenden Studienergebnisse auch nach Meinung des Kommentators überdacht werden.

Literatur

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-1622.
2. Pearson TA: Lipid-lowering therapy in low-risk patients (comment). JAMA 1998; 279: 1659-1661.

Dr. med. C. Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät der TU Dresden
Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden

Hinweis

Zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen siehe auch:
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen**, 2. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis 1999.

FAZIT

Bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil kann eine primäre Prävention mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern („Statinen“) nicht generell empfohlen werden.

Risiko der Hydroxychloroquin-Retinopathie

Levy et al. untersuchten 1.207 Patienten, die Hydroxychloroquin erhalten hatten und augenärztlich untersucht worden waren. Sie fanden lediglich einen Patienten mit eindeutigen und fünf weitere mit unklaren retinalen Veränderungen. Die Autoren schließen daraus, dass regel-

mäßige augenärztliche Untersuchungen nicht zwingend erforderlich sind, wenn die Dosis unter 6,5 mg/kg Körpergewicht/Tag liegt, der Patient zuvor nicht längere Zeit Chloroquin zur Malariaphylaxe erhalten hat und keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Literatur

Levy GD, Munz SJ, Paschal J et al.: Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1.207 patients in a large multi-center outpatient practice. Arthritis Rheum 1997; 40: 1482-1486.

HÖ

Therapie-Symposium '99

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen
am 8. Dezember 1999 · Beginn: 15.00 Uhr, Ende: 18.45 Uhr

Termin: Mittwoch, 8. Dezember 1999
15.00 Uhr bis 18.45 Uhr

Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Georg-Voigt-Str. 15, 60325 Frankfurt
Großer Saal 1. OG

Teilnahmegebühr: kostenlos
als Fortbildungsveranstaltung anerkannt

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

Auskunft und Organisation: Dr. med. H. Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Georg-Voigt-Str. 15, 60325 Frankfurt
Tel.: 069/79502-555, Fax: 069/79502-556

Dr. med. K.-H. Munter
Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Aachener Str. 233-237, 50931 Köln
Tel.: 0221/4004-528, -525,
Fax: 0221/4004-539

Wissenschaftliches Programm

- Thema I:* Therapieempfehlung zum Asthma bronchiale
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht
- Thema II:* Therapieempfehlung zur Demenz (2. Auflage)
Prof. Dr. med. H.-J. Gertz
- Thema III:* Therapieempfehlung zur Depression (2. Auflage)
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
- Thema IV:* Neue Arzneimittel – ein Überblick
Prof. Dr. rer. nat. U. Fricke
- Thema V:* Kombinationstherapie von Interferon und Ribavirin bei Hepatitis C
Prof. Dr. med. K. P. Maier