



In dieser Ausgabe...

... Beiträge zum Stellenwert von Tilidin-Naloxon und Tramadol in der analgetischen Therapie,...

... zum Stellenwert von Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten mit einer pharmakologischen Datenübersicht der verschiedenen Wirkstoffe ...

... und über den Versuch eines Pharmakonzerns, mit fragwürdigen Marketingstrategien den Produktumsatz zu steigern.



Impressum

Redaktion:

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.);
Prof. Dr. med. K.-O. Hausteil;
Prof. Dr. med. H. Ippen;
Prof. Dr. med. U. Schwabe;
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker; M. Voss, Arzt;
E. Besche; R. Bartscherer

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 -525,
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
e-mail: akdae@t-online.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

nexus GmbH, Aachener Str. 6, 40223 Düsseldorf,
Telefon: 02 11/9053586, Telefax: 02 11/9053636
Druck: W.A. Meinke, Düsseldorf

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4 Ausgaben AVP einschl. 4 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.

Therapie aktuell

Stellenwert von Tilidin-Naloxon und Tramadol in der analgetischen Therapie	Seite 2
Differentialindikation von Antiepileptika	Seite 4
Rationaler Einsatz von Psychostimulanzien bei hyperkinetischen Störungen im Kindes- und Jugendalter	Seite 6

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Warn-Signale	Seite 9
Aus der 63. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“	Seite 10
Lithium-Intoxikation bei gleichzeitiger Gabe von Losartan	Seite 11
Lebensbedrohliche Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer und Cotrimoxazol	Seite 11
Hyponatriämie unter Antidepressiva-Behandlung mit SSRI	Seite 11

Aus der Praxis – Für die Praxis

Optimierte Therapie bei chronischen Schmerzen	Seite 12
---	----------

Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Interferon beta-1a	Seite 13
Sind ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten wirkungsgleich?	Seite 14
Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten: Datenübersicht	Seite 15

Die preisgünstige Verordnung

Tramadol/Tilidin-Naloxon/Acetylsalicylsäure/Paracetamol	Seite 16
---	----------

... was uns sonst noch auffiel

DM 1000 für einen Erfahrungsbericht – oder wie steigern ich den Produktumsatz	Seite 18
Kann Verapamil eine Claudicatio bei PAVK verbessern?	Seite 19
Wann befolgt eine Apotheke ärztliche Anordnungen nicht?	Seite 20
Doxycyclin zur Malaria-Prophylaxe	Seite 20
ACE-Hemmer-Husten	Seite 21
Pilzinfektionen bei Intensivpatienten	Seite 21
Influenza-Impfung von Mitarbeitern in geriatrischen Kliniken senkt die Mortalität der Patienten	Seite 22
Panikanfälle und Agoraphobie	Seite 22

Stellenwert von Tilidin-Naloxon und Tramadol in der analgetischen Therapie

Bei vielen Patienten lassen sich chronische Schmerzen mit einer medikamentösen Therapie gut beherrschen. Hierzu werden neben Nicht-Opioid-Analgetika auch schwache Opiode eingesetzt, die nicht der BtMVV unterliegen. In Deutschland sind **Tilidin-Naloxon** und **Tramadol** die umsatzstärksten Opiode. Empfohlen wird ein Einsatz bei *akuten* und *chronischen Schmerzen*, wenn nötig auch zur *Langzeitbehandlung*. Eine Kombination mit Nicht-Opioid-Analgetika und Co-Analgetika ist möglich. Krankheitsbilder wie *Rückenschmerzen* (radikulär und/oder nicht-radikulär), *neuropathische Schmerzen*, aber auch *tumorbedingte Schmerzen* spielen als Indikation eine Rolle.

Eine zunehmende Ausdehnung des Indikationsspektrums und der steigende Gebrauch beider Analgetika wirft die Frage auf, bei welchen Indikationen eine Medikation mit Tilidin-Naloxon und Tramadol tatsächlich nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten untersucht worden ist und empfohlen werden kann.

Tilidin-HCl / Naloxon-HCl

Die Wirkstoffkombination aus einem reinen *Opioid-Rezeptor-Agonisten* (Tilidin) mit kurzer Wirkungsdauer (< 4 Std.) und einem *Opioid-Rezeptor-Antagonisten* (Naloxon) – zum Schutz vor Mißbrauch bei intravenöser Gabe – hat sich erst im Verlauf der letzten Jahre als *pharmakologisch sinnvolles Konzept* herausgestellt. Bei oraler Gabe entsteht durch die enterohepatische Passage erst der eigentlich aktive Wirkstoff *Nortilidin*. Naloxon wird demgegenüber bei oraler Aufnahme in der Darmmukosa und Leber verstoffwechselt, so daß eine antagonistische Wirkung nur bei intravenöser Gabe eintreten kann. Jedoch wirkt oral aufgenommenes Naloxon einer Opioid-bedingten Obstipation entgegen.

Zunächst wurde Tilidin-Naloxon überwiegend bei *akuten Schmerzen* eingesetzt. Heute stehen mit 70% der Anwendungen *chronische Schmerzsyndrome* im Vordergrund. **Im Zeitraum von 1993 bis 1997 sind über die Behandlung von chronischen Schmerzen („long-term treatment“) mit Tilidin nach einer Medline-Recherche lediglich zwei Artikel erschienen.** Danach kam es bei 61% ohne gravierende Nebenwirkungen zu einer Besserung der Beschwerden, wobei auch neuropathische Schmerzen behandelt wurden. **Die Therapie von Rückenschmerzen, Neuralgien, Neuropathien, Phantomschmerzen mit Tilidin-Naloxon ist wissenschaftlich nur schwach begründet.**

Die eigene klinische Erfahrung zeigt vielmehr, daß die Wirkungsdauer von Tilidin-Naloxon so kurz ist, daß eine Langzeittherapie von chronischen Schmerzen wegen der kurzen Applikationsintervalle oft problematisch wird.

Seit Dezember 1997 ist *Tilidin-Naloxon in retardierter Form* auf den deutschen Markt. Es bleibt abzuwarten, ob der Nutzen gut belegt wird.

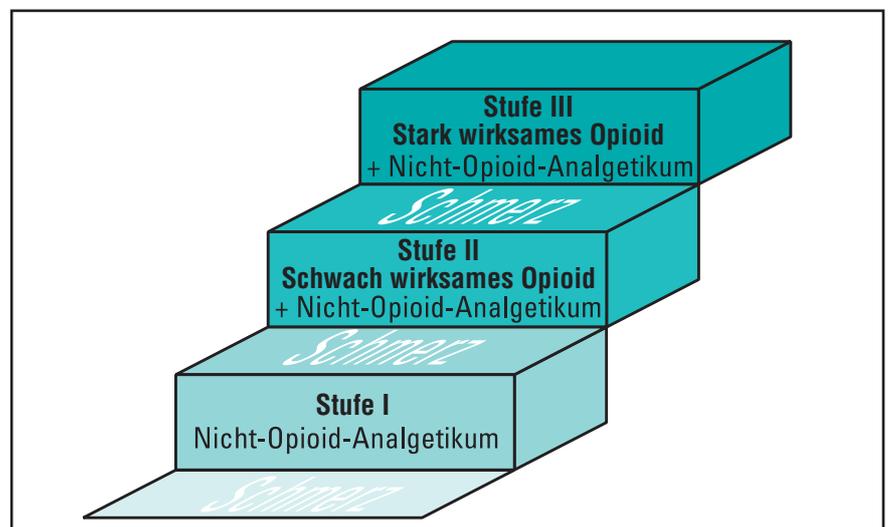
Tramadol-HCl

Tramadol gehört ebenfalls zu den synthetischen Opioiden. Tramadol entfaltet aber seine analgetische Wirkung nicht nur wie Tilidin durch die Besetzung von *Opioid-Rezeptoren*, sondern auch durch *Modulation zentraler Neurotransmitter* wie Serotonin. Die enterale Resorption verläuft insgesamt langsamer, so daß die Anflutung in Blut und Liquor und somit auch der Wirkungseintritt im Vergleich zu Tilidin-Naloxon etwas langsamer ist. Die analgetische Potenz ist schwächer als bei Tilidin, wobei als Nebenwirkungen vor allem Übelkeit und Erbrechen auftreten. Eine seltene, aber wichtige Nebenwirkung ist das Auftreten von Krampfanfällen unter handelsüblich empfohlener oder höherer Dosierung. Das Indikationsgebiet ist mit dem des Tilidin-Naloxon identisch.

Dem Umsatzvolumen und der hohen Verordnungszahl steht auch bei Tramadol **nur eine begrenzte Zahl von Publikationen** gegenüber, die erst mit der Einführung des Präparates im Ausland angestiegen ist.

Unter Berücksichtigung der Schmerzstärke und der individuellen Empfindlichkeit der Patienten kann der Einsatz von Tramadol als WHO-Stufe II-Präparat (Abbildung 1) **bei tumorbedingten**

Abbildung 1: WHO-Stufenschema zur Tumorschmerztherapie



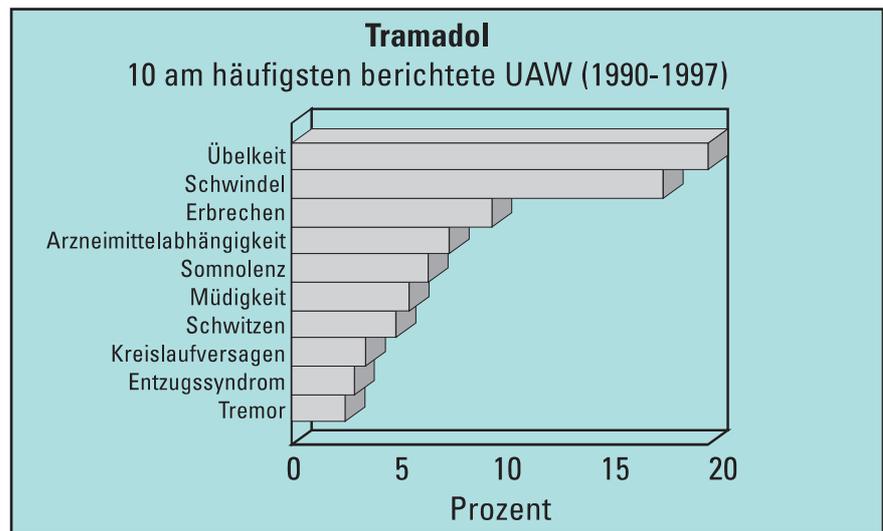
schwachen Schmerzen und in der schmerztherapeutischen Akutbehandlung eingeschränkt empfohlen werden. Bei der Behandlung von Rückenschmerzen und neuropathischen Schmerzen sind unbedingt weitere Studien erforderlich. Ein Vorteil bei Tramadol ist, daß es in mehreren Applikationsformen zur Verfügung steht.

Tilidin-Naloxon und Tramadol haben ein weites Indikationsspektrum. Bei schweren tumorbedingten Schmerzen reicht aber die analgetische Potenz beider Präparate oft nicht aus, so daß frühzeitig Opioide der WHO-Stufe III eingesetzt werden sollten (siehe auch AkdÄ: *Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, AVP Sonderheft 2, 1997*). **Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist für beide Präparate nur unzureichend geklärt.** Selbst wenn eine Langzeitgabe bei nur geringen Nebenwirkungen oft möglich erscheint, so sollte die Wirksamkeit doch besser wissenschaftlich begründet sein.

Die UAW-Meldungen bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bestätigen die klinischen Erfahrungen. Die Gesamtzahl der Fallberichte ist bei Tramadol am höchsten. Während bei Tramadol (Abbildung 2) Übelkeit, Schwindel und Erbrechen die ersten Plätze belegen, sind dies bei Tilidin-Naloxon (Abbildung 3) Arzneimittelabhängigkeit und Arzneimittelmißbrauch.

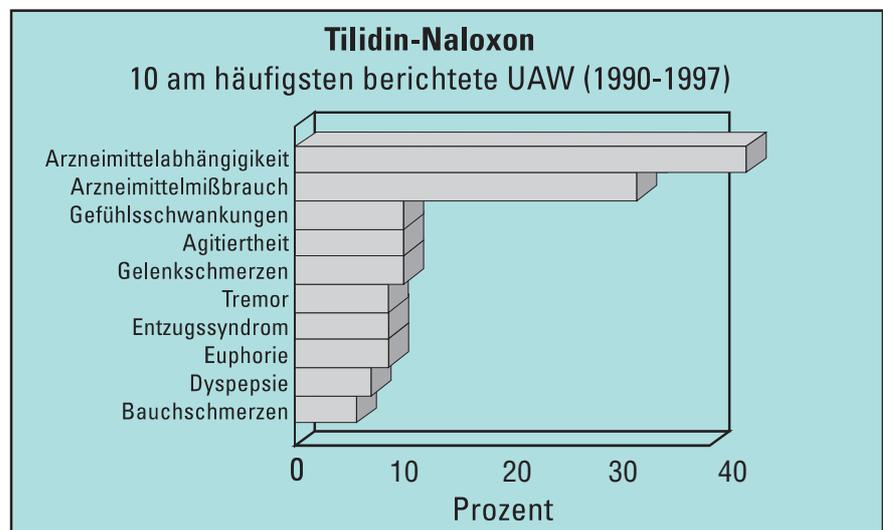
Generelle Voraussetzungen für die Therapie mit allen Opioiden sind fortlaufende Kontrollen von Wirkung und Nebenwirkung und eine angemessene Kooperation zwischen Arzt und Patient. Neben Schmerzen sind hierbei insbesondere Leistungsparameter zu beachten, da die Schmerztherapie nicht nur der Symptomkontrolle, sondern vor allem der Verbesserung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit der Patienten dienen soll. Die oben dargestellten UAW-Meldungen scheinen erheblich näher an der klinischen Realität zu liegen als

Abbildung 2



Quelle: Phoenix-Datenbank der AkdÄ, Stand 31.03.1998. Aus den Daten eines Spontanerfassungssystems sind keine Aussagen über Inzidenzen von UAW möglich.

Abbildung 3



manche euphemistische Veröffentlichung über die beiden Präparate. Insoweit ist auch bei schwachen Opioiden eine sorgfältige Indikationsstellung und kontinuierliche Überwachung erforderlich.

Literatur

Liste über AkdÄ-Geschäftsstelle

Prof. Dr. med. Michael Zenz
 Dr. med. Dirk Rothstein
 Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie Bergmannsheil
 Universitätsklinik,
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
 44789 Bochum

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. R. Lasek, Köln.

FAZIT

Tilidin-Naloxon und Tramadol können für schwache und mittelstarke Schmerzen eingesetzt werden. Für starke Schmerzen sind beide Opioide nicht ausreichend. Zur Langzeitbehandlung eignen sich nur die retardierten Zubereitungen. Das Indikationsspektrum umfaßt praktisch alle akuten und chronischen Schmerzen. Eine Co-Medikation z.B. mit nicht-steroidalen Antirheumatika ist möglich. Die Anwendung wird begrenzt durch die Nebenwirkungen, von denen Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Benommenheit im Vordergrund stehen; mögliche Arzneimittelabhängigkeit und -mißbrauch sind zu beachten.

Differentialindikation von Antiepileptika

Einführung

In jüngster Zeit ist die Pharmakotherapie mit Antiepileptika um einige praxisrelevante Aspekte bereichert worden, von denen zwei hervorzuheben sind:

1. Seit 1992 wurde die Palette der etablierten Antiepileptika um mehrere neue Substanzen ergänzt. Von mindestens zwei weiteren Antiepileptika, die im europäischen Ausland zum Teil schon länger verfügbar sind, wird demnächst die Zulassung in Deutschland erwartet (siehe Tabelle 1).

2. Gestützt auf den präklinischen Erkenntnisgewinn über die Wirkmechanismen bestimmter Antiepileptika haben manche von ihnen auch Eingang in die Therapie anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen gefunden, z.B. Migräne, amyotrophe Lateralsklerose, Trigeminusneuralgie oder akute Manie. **Diese Indikationen sind nur selten auch durch den Zulassungsrahmen abgedeckt.** Ihr Einsatz bedarf im Einzelfall somit stets einer besonderen Prüfung (siehe Tabelle 2).

Antiepileptische Differentialtherapie mit etablierten Antiepileptika

Gestützt auf klinisch-empirische Daten und kontrollierte Therapiestudien gilt eine klare Gliederung in Medikamente der 1. und 2. Wahl:

1. Wahl:

- **Carbamazepin** bei Epilepsiesyndromen mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen bei Jugendlichen und Erwachsenen
- **Valproat** bei idiopathischen und kryptogenen generalisierten Epilepsiesyndromen

2. Wahl:

- bei häufig zu beobachtender Unverträglichkeit von Carbamazepin und Valproat: **Phenytoin, Phenobarbital** und **Primidon** bei fokalen Epilepsien
- **Barbiturate** stellen auch bei generalisierten Epilepsien vorwiegend mit großen Anfällen eine Therapiealternative dar.

Weitere Behandlungsalternativen:

- **Ethosuximid**, welches bei großen An-

fällen keine befriedigende Wirkung hat, kann man bei kleinen generalisierten Anfällen einsetzen, sofern sich unter Valproat Probleme ergeben.

- **Benzodiazepine**, die unstrittig die wichtigsten Notfallantiepileptika sind, sollten aufgrund der bekannten Toleranzentwicklung nur als ultima ratio in der Langzeittherapie angesehen werden.
- Antiepileptika wie **Sultiam, Mesuximid** oder **Bromsalze** spielen eine immer geringere Rolle.

Wesentliche Ergänzungen in der Therapie kindlicher Epilepsiesyndrome stellen Sultiam als Mittel der ersten Wahl bei typischen und atypischen benignen Partialepilepsien und verwandten Krankheitsbildern sowie die Bromide bei idiopathischen Epilepsien mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und die Corticoidtherapie bei Kindern mit West-Syndrom dar.

Die moderne Epilepsitherapie bevorzugt grundsätzlich die **Monotherapie**, da erstens ein geringeres Nebenwirkungsrisiko besteht, zweitens schwer überschaubare Interaktionen beim Einsatz einer Kombination vermieden werden, drittens die Steuerbarkeit und Beurteilbarkeit der Therapieeffizienz ebenso

Tabelle 1: Neue Antiepileptika

Wirkstoff INN	Handelsname	Derzeitiger Indikationsbereich*	Denkbarer Indikationsbereich laut Literatur	Jahr der Zulassung in Deutschland
Vigabatrin	Sabril®	Zusatzgabe zu vorbestehender Pharmakotherapie bei Patienten > 12 Jahre mit fokalen Epilepsien	Monotherapie fokaler Epilepsien jeglichen Alters; West-Syndrom; Lennox-Gastaut-Syndrom	1992
Lamotrigin	Lamictal®	Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten > 12 Jahre mit fokalen Epilepsien, Zusatzgabe bei Patienten > 4 Jahre mit Lennox-Gastaut-Syndrom	alle fokalen und generalisierten Epilepsiesyndrome	1993
Gabapentin	Neurontin®	Zusatzgabe zu vorbestehender Pharmakotherapie bei Patienten > 12 Jahre mit fokalen Epilepsien	Monotherapie fokaler Epilepsien jeglichen Alters	1995
Felbamat	Taloxa®	Zusatzgabe bei Lennox-Gastaut-Syndrom	Mono- und Kombinationstherapie bei allen fokalen Epilepsien	1995
Tiagabin	Gabitril®	Zusatzgabe zu vorbestehender Pharmakotherapie bei Patienten > 12 Jahre mit fokalen Epilepsien	Monotherapie fokaler Epilepsien jeglichen Alters; Generalisierte Epilepsien	1996
Topiramamat	Topamax®	noch nicht zugelassen	alle Epilepsiesyndrome	noch nicht zugelassen
Oxcarbazepin	Trileptal®	noch nicht zugelassen	fokale Epilepsiesyndrome	noch nicht zugelassen

Tabelle 2: Erweiterter Indikationsbereich von Antiepileptika über die Epileptologie hinaus

Wirkstoff	Zusätzliche Indikationen
Carbamazepin	<ul style="list-style-type: none"> • Trigeminusneuralgie • Genuine Glossopharyngeusneuralgie • Diabetische Neuropathie • Nichtepileptische Anfälle bei multipler Sklerose • Anfallsverhütung bei Alkoholentzugssyndrom • Psychosen, besonders akutes manisches Syndrom, ängstlich-agitierte und hypochondrische Depressionen sowie katatone Erregung • Prophylaxe manisch-depressiver Phasen bei Lithiumresistenz oder -unverträglichkeit
Phenytoin	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende, lebensbedrohliche sympt. ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen • Neurogene Schmerzsyndrome wie z. B. Tic douloureux • Andere zentrale oder periphere Schmerzzustände
Valproinsäure	<ul style="list-style-type: none"> • Migräneprophylaxe* • Cluster-Kopfschmerz* • Akutes manisches Syndrom • Zentral vermittelte und neurogene Schmerzen, speziell: Trigeminusneuralgie*
Lamotrigin	<ul style="list-style-type: none"> • Zentral vermittelte, neurogene und postoperative Schmerzen, speziell: Trigeminusneuralgie* • Amyotrophe Lateralsklerose*
Gabapentin	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerz nach Radiatio, neurogene und postoperative Schmerzen, speziell: Trigeminusneuralgie* • Migräneprophylaxe* • Krampi und Spastik* • Amyotrophe Lateralsklerose* • Hemispasmus facialis*
Felbamat	<ul style="list-style-type: none"> • Trigeminusneuralgie* • Hemispasmus facialis*
Oxcarbazepin**	<ul style="list-style-type: none"> • Trigeminusneuralgie* • Manisch-depressive Erkrankungen*

* keine offizielle Zulassung in Deutschland, Angabe beruht auf Literaturdaten

** in Deutschland generell noch nicht zugelassen, aber über internationale Apotheken verfügbar

einfach wie die unmittelbare Relation zwischen Medikament und Nebenwirkungen ist und es viertens keine kontrollierte Studie gibt, die für die Überlegenheit einer Kombinations- über eine ausdosierte Monotherapie spricht. Erst beim Versagen einer bis an die klinische Verträglichkeitsgrenze ausdosierte Monotherapie mit etablierten Antiepileptika der ersten Wahl sind Versuche mit Kombinationen zu empfehlen.

Rolle der neuen Antiepileptika für die Epilepsietherapie

Die in Tabelle 1 aufgeführten Antiepileptika stellen eine Erweiterung der Möglichkeiten bei solchen fokalen Epilepsiesyndromen dar, die sich als schwer behandelbar erweisen. Allerdings liegen die Aussichten auf Anfallsfreiheit in solchen Fällen unter 10%. Es lassen sich aber deutliche Besserungen erzielen: je nach Wirkstoff liegen die Quoten solcher Patienten, bei denen sich die vor-

bestehende Anfallsfrequenz um mehr als 50% senken läßt, zwischen ca. 20% und 50%. Dies gilt für fast alle neuen Antiepileptika in der Kombination mit einer vorbestehenden Pharmakotherapie mit länger bekannten antiepileptischen Wirkstoffen. Eine neue Dimension könnte sich dadurch ergeben, daß nach entsprechendem Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbeleg in klinischen Vergleichsstudien mit Carbamazepin oder vergleichbaren Substanzen neue Medikamente auch zur Monotherapie fokaler Epilepsien zugelassen werden könnten, wie dies für Lamotrigin bereits zutrifft. Wie immer bei neuen Substanzen können bei breiterer Anwendung neue, bisher nicht beobachtete UAW auftreten. **Auch sind alle neuen Antiepileptika deutlich kostspieliger als die Standardmedikamente. Ihre Indikation ist also im Einzelfall sorgsam zu prüfen. Bei unbefriedigendem Therapieeffekt müssen sie konsequent wieder ausgeschlichen bzw. abgesetzt werden.**

Differentialtherapie mit Antiepileptika über den epileptologischen Einsatz hinaus

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die derzeit aus der Literatur belegbaren Indikationen etablierter und neuer Antiepileptika. Es scheint sich zu bewahren, daß Antiepileptika vor allem Schmerzsyndrome und psychiatrische Erkrankungen günstig beeinflussen können und u. U. eine Alternative zu Lithiumsalzen darstellen. Neben den in Deutschland zugelassenen Indikationen ist vor allem die wichtige Rolle von Valproat als Migräneprophylaktikum (beachte: Gewichtszunahme!) inzwischen weltweit unbestritten. Die fehlende Zulassung für diese Indikation erfordert allerdings eine Einzelfallprüfung. Dies gilt generell für neue Antiepileptika, deren vielfältige Wirkungen bei anderen Indikationen als Epilepsien zwar durch wissenschaftliche Literatur fundiert belegt werden, vor deren Einsatz man

bei diesen Indikationen in der Praxis aber zunächst eher noch abwarten sollte, bis mehr klinische Erfahrungen und die Ergebnisse kontrollierter Therapiestudien vorliegen.

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff und Prof. Dr. med. Hillmar Prange*,
Abt. Klin. Neurophysiologie und
*Neurologische Klinik
Zentrum Neurologische Medizin der
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40,
37075 Göttingen

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. U. Schwabe, Heidelberg.

Rationaler Einsatz von Psychostimulanzien bei hyperkinetischen Störungen im Kindes- und Jugendalter

Indikationsstellung

Kinder können im familiären und schulischen Kontext durch verschiedene Kombinationen von motorischer Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, mangelnder kognitiver oder emotionaler Impulskontrolle, geringer Frustrationstoleranz sowie aggressivem und oppositionellem Verhalten auffallen. Als Kernproblem stellt sich vielfach eine hyperkinetische Störung (ICD-10: F 90) heraus. Bei dem erforderlichen multimodalen Therapieprogramm geht es unter anderem um die Gewichtung und den rationalen Einsatz einer Pharmakotherapie. Mit den Psychostimulanzien steht eine Möglichkeit zur Verfügung, die zwar auf den ersten Blick einfach handhabbar erscheint sowie rasch und zuverlässig zu wirken verspricht, die aber letztlich *nur auf der Basis einer genauen diagnostischen Klärung und mit entsprechender klinischer Erfahrung eine günstige therapeutische Wirkung entfalten kann.*

Klinische Effekte

Bei etwa 70% aller behandelten Kinder und Jugendlichen über 6 Jahren kann eine Verbesserung der hyperkinetischen Verhaltensauffälligkeiten beobachtet werden. So kommt es zur Abnahme der motorischen Unruhe, Verbesserung von Aufmerksamkeit, Abnahme der emotionalen Impulsivität und zu weniger störendem sozialen Verhalten. Da sich die Problematik meistens auf die Schulzeit konzentriert, ist der rasche Wirkungseintritt (nach etwa einer Stunde) und die begrenzte Wirkungsdauer (etwa vier Stunden) von **Methylphenidat** bzw. **Dexamfetaminsulfat** für die gezielte und flexible Intervention am günstigsten; in Krisensituationen sind sie sogar das therapeutische Mittel erster Wahl. **Pemolin** kann man, wenn ein stetiger zirkadianer Effekt gewünscht wird, entsprechend der Monographie des Bundesgesundheitsamtes einsetzen.

Rationale Dosierung

Für das in der Regel und primär verwendete **Methylphenidat** (BtMVV, Höchstmenge für Einzelrezeptur: 1500 mg) liegen die Dosisempfehlungen zwischen 0,3 und 1 mg pro kg Körpergewicht und Tagesdosis (aufgeteilt in 1–3 Gaben; am günstigsten sind 2/3 der Tagesgabe morgens und 1/3 mittags). Der Einsatz bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht ausreichend geprüft. Ab dem 6. Lebensjahr sollte man mit 5 mg in ein oder zwei Dosen beginnen und bei Bedarf wochenweise um 5 bis 10 mg steigern. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 60 mg. Die letzte Dosis sollte wegen möglicher Einschlafprobleme nicht nach 16 Uhr verabreicht werden. Aufmerksamkeitsstörungen scheinen durch niedrigere Dosen (10–20 mg/Tag), Störungen der Impulskontrolle durch höhere Dosen (30–40 mg/Tag) positiv beeinflusst zu werden. **Empirische Belege für den Nutzen einer höheren Dosierung als 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag lassen sich in der Literatur nicht finden.** Medikamentenpausen sind in der Regel nicht zu empfehlen, ggf. kann während der Schulferien auf die Medikation verzichtet werden, auch um eventuelle Wachstumsverzögerungen auszugleichen.

Dexamfetaminsulfat (BtMVV; in Deutschland nicht als Handelspräparat verfügbar, Höchstmenge für Einzelrezeptur: 600 mg) ist bei Kindern unter 3 Jahren nicht ausreichend geprüft. Bei Kindern vom 3. bis zum 5. Lebensjahr sollte man mit 2,5 mg/Tag beginnen und bei Bedarf in Schritten von 2,5 mg alle drei bis sieben Tage steigern, bis man die optimale Dosis gefunden hat. Bei Patienten ab dem 6. Lebensjahr startet man mit 5 mg/Tag und wählt die Steigerungsschritte mit 5 mg. Die Dosisempfehlungen liegen bei 0,2–0,5 mg/kg/Tag. Die maximale Dosis beträgt in der Regel nicht mehr als 40 mg/Tag. Insgesamt entspricht die Handhabung der von Methylphenidat.

FAZIT

Als Mittel der Wahl bei Epilepsiesyndromen mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen gilt nach wie vor retardiertes Carbamazepin. Bei idiopathischen und kryptogenen generalisierten Epilepsiesyndromen ist Valproat zu bevorzugen. Es liegen keine Studien vor, die die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie belegen. Die neuen Antiepileptika sind nur gerechtfertigt, wenn die Standardtherapie nicht ausreicht oder nicht vertragen wird. Es gibt für sie einige Spezialindikationen (z. B. Schmerzsyndrome), die aber noch nicht durch Indikationszulassungen abgedeckt sind.

Tabelle 1: Pharmakokinetik von Psychostimulanzien bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff INN (Handelsname)	Wirkungsbeginn	Spitzenwerte der Plasmakonzentration	Plasma-Halbwertszeit	Metabolismus und Ausscheidung	Bemerkungen	Dosierung max./Tag
Methylphenidat (Ritalin®)	30 – 60 Minuten	1 – 2 Stunden	1 – 3 Stunden	Metabolisiert durch hepatische mikrosomale Enzyme	Substanzkonzentration im Gehirn höher als im Blut	60 mg
Dexamfetaminsulfat (Rezeptur)	30 – 60 Minuten	2 Stunden	6 – 8 Stunden	Metabolisiert über die Leber, teilweise unverändert über den Urin ausgeschieden	Erhöhte Ausscheidung durch Übersäuerung des Urins, vermindert durch Alkalisierung. Entwickelt hohe Konzentration im Gehirn	40 mg
Pemolin (Tradon®)	Unterschiedlich, akute und verzögerte Effekte. Volle Wirksamkeit nach 2 – 3 Wochen	2 – 4 Stunden	8 – 12 Stunden	Metabolisiert zu 60% über die Leber, zu 40% unverändert über den Urin ausgeschieden	Ohne bedeutsame sympathomimetische Aktivität, bei Langzeiteinnahme erhöhte Halbwertszeit	120 mg

Pemolin wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen. Ab dem 6. Lebensjahr sollte man mit einer Dosis von 20 – 40 mg/Tag beginnen. Danach erfolgt eine wöchentliche Steigerung von 20 mg/Tag bis zu einer befriedigenden klinischen Wirksamkeit, dem Eintreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder dem Erreichen der maximalen Tagesdosis von 120 mg.¹

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit trotz ausreichender Dosis ist ein Wechsel auf eine andere Wirksubstanz zu empfehlen, da aus nicht bekannten Gründen bestimmte Patienten auf den einen oder anderen Wirkstoff nicht reagieren.

Hochdosierung und Mißbrauch

Trotz der fehlenden empirischen Belege wird von einigen Ärzten von vornherein Methylphenidat in einer Dosierung verordnet, die über den referierten Angaben in der Fachliteratur liegt. Es scheint sich dabei um eine Meinungsbildung zu handeln, von der sich viele Eltern leicht überzeugen lassen, deren Kinder durch Aufmerksamkeitsstörungen beeinträchtigt sind. Mit zunehmender Dosierung steigt aber das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

¹ Coffein ist als Sympathomimetikum bei kindlichen Verhaltensstörungen ungeeignet.

Zum rationalen Einsatz der Psychostimulanzien gehören auch folgende **Kontrolluntersuchungen**

- *zu Beginn:* Körperlänge, Körpergewicht, Herzfrequenz, Blutdruck, Differentialblutbild, EEG.
 - *monatlich:* Herzfrequenz, Blutdruck, Körpergewicht, Körperlänge.
 - *vierteljährlich:* Differentialblutbild
 - *halbjährlich:* EEG-Kontrolle. Frage nach und Beobachtung von Tics.
- Bei Pemolin sind Leberfunktionstests in Abständen von 6 Monaten zu empfehlen.

Tabelle 2: Wichtige Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Psychostimulanzien

Unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Einschlafstörungen • Appetitlosigkeit • Gewichtsverlust • Magen-Darm-Beschwerden • Ängstlichkeit • Traurigkeit • Benommenheit • Reizbarkeit • Hautausschlag • Wachstumsverzögerung (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Depressive Störungen • Angsterkrankungen • Magersucht • Erkrankungen des schizophränen Formenkreises • Schilddrüsenüberfunktion • Substanzmißbrauch (auch im Umfeld) • Epilepsie ohne Antikonvulsiva-schutz • Leberfunktionsstörung (nur Pemolin)

Tabelle 3: Vergleich einiger Eigenschaften von Psychostimulanzien

	Methylphenidat	Dexamfetamin	Pemolin
Erhöhung von Herzfrequenz/Blutdruck	+	+	(+)
Reduzierte Nahrungsaufnahme	+	++	+
Innere Unruhe	++	++	+
Wachstumsverzögerung	+	++	+
Hepatitis	Ø	Ø	+

Kasuistik:

Florian, ein 10jähriger Junge, hatte seit mehreren Jahren eine ausgeprägte Aufmerksamkeitsstörung, er war ständig zappelig und hatte deshalb vor allem in der Schule viele Mißerfolge einzustecken. Er reagierte darauf mit trauriger Verstimmtheit und Resignation. Der konsultierte Arzt diagnostizierte eine hyperkinetische Störung und verordnete dem damals 25 kg schweren Jungen 60 mg Ritalin® (2,4 mg Methylphenidat/kg Körpergewicht) auf 4 Tagesdosen verteilt. Die Aufmerksamkeitsstörung und die motorische Unruhe besserten sich dadurch deutlich, dennoch nahm die mutlose Stimmung eher noch zu. Außerdem klagte Florian ständig über mangelnden Appetit, Bauchschmerzen und Einschlafstörungen. Eine Dosisreduktion auf 40 mg/Tag zeigte eine gleich gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Zielsymptomatik, die Nebenwirkungen verschwanden vollständig.

Da ältere Kinder und Jugendliche mit hyperkinetischen Störungen häufiger suizidale Handlungen begehen als solche ohne diese Symptomatik, muß man in diesem Rahmen auf eine Psychostimulanzienintoxikation gefaßt sein. Daher ist große Sorgfalt bei der Verschreibung und der Verabreichung (in der Regel durch die Eltern) erforderlich. Eine Überdosierung von Psychostimulanzien kann sich in leichteren Fällen ungünstig auf das Lernverhalten und die Emotionen auswirken, z. B. durch Überfokussierung, Zwanghaftigkeit, phobisches Verhalten, motorische Stereotypen, Einschränkung der Flexibilität, Perseverationen, Rückzugsverhalten oder Benommenheit. Es kann aber auch zu deutlichen autonomen Reaktionen kommen mit erhöhtem Blutdruck, erhöhter Körpertemperatur und Tachykardie bis hin zu psychotischen Verhaltensweisen und epileptischen Anfällen.

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind selbst bei langzeitiger Anwendung keine Nachteile mit der Psychostimulanzienbehandlung verbunden. Eltern machen sich oft Sorgen über eine mögliche Abhängigkeit von diesen oder anderen Arzneimitteln. Bisher gibt es

keine Belege dafür, daß auf alleiniger Grundlage der regelrechten Verordnung und Anwendung von Psychostimulanzien im Rahmen einer hyperkinetischen Störung eine Abhängigkeit entstanden oder eine erhöhte Neigung zu Drogenkonsum generell beobachtet worden wäre. Man sollte in diesem Zusammenhang aber die Möglichkeit einer mißbräuchlichen Einnahme der Psychostimulanzien durch die Eltern bedenken.

Die Frage nach Toleranzentwicklung bei Methylphenidat oder Dexamfetamin wird unterschiedlich beurteilt. Nach bisheriger Kenntnis gibt es zwischen Amfetamin und Methylphenidat bzw. Pemolin keine Kreuztoleranz, d. h. wenn wegen Toleranzeffekten die notwendige Dosis zu sehr ansteigt, kann mit einer zweiten Wirksubstanz in niedrigerer Dosierung wieder begonnen werden.

Um Appetitlosigkeit vorzubeugen, wird eine Einnahme nach den Mahlzeiten empfohlen. Damit können auch mögliche Wechselwirkungen mit der Nahrung bezüglich Bioverfügbarkeit vermieden werden.

Behandlungsdauer

Eine Mindestdauer von einem Jahr ist empfehlenswert. Bei etwa 20 % der Kinder und Jugendlichen kann die Medikation danach beendet werden. Die Medikamente können, sofern erforderlich, bis ins Erwachsenenalter verabreicht werden. Bei Pemolin ist ein Ausschleichen der Medikation über drei bis vier Wochen empfehlenswert. Insgesamt muß die Pharmakotherapie stets mit dem Gesamtbehandlungsprogramm, meist geleitet von einem Kinder- und Jugendpsychiater, abgestimmt werden.

Literatur

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Diagnose und Behandlungs-Standards bei Kindern mit Hyperkinetischen Störungen. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 21: 192-193 (1993)
2. Bundesgesundheitsamt: Monographie: Methylphenidat. Bundesanzeiger 17: 439-440 (1992)
3. Bundesgesundheitsamt: Monographie: Pemolin. Bundesanzeiger 164: 8487 (1993)
4. Committee on Children with Disabilities and Committee on Drugs: Medication for Children with Attentional Disorders. Pediatrics 98: 301-304 (1996)
5. Rosenberg, D. R., J. Holttum, S. Gershon: Textbook of pharmacotherapy for child and adolescent psychiatric disorders. Brunner Mazel, New York 1994

*Prof. Dr. med. Aribert Rothenberger
Dr. med. Christoph Höger
Dr. med. Gunther Moll
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Georg-August-Universität Göttingen
von-Siebold-Straße 5,
37075 Göttingen*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. Dr. med. J.M. Fox, Frankfurt/Main.

FAZIT

Psychostimulanzien haben bei der Behandlung von hyperkinetischen Störungen des Kindes- und Jugendalters einen günstigen Effekt. Sie sollten stets in ein Gesamtbehandlungsprogramm des Kindes eingebettet sein. Empirisch erarbeitete Dosierungsempfehlungen liegen vor. Es ist nicht gerechtfertigt, die angegebenen Dosen zu überschreiten, denn dann steigt auch die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Warn-Signale

Unter **Erythromycin** kann eine maligne Tachyarrhythmie durch **Torsade de pointes** auftreten (Angiology 48: 821 [1997]).



Bei einem gesunden Mann wurde zwei Tage nach Beginn einer Behandlung mit zweimal täglich 60 mg **Terfenadin** eine **Torsade de pointes** beobachtet. (Am. J. Emergency Med. 15: 542 [1997]). (siehe auch AkdÄ-Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt 1997, Heft 18)



Unter **Venlafaxin**, einem neueren Serotonin-Rückaufnahmehemmer, wurden Schlafstörungen und vor allem periodische Beinbewegungen im Sinne eines **Restless-Legs-Syndroms** beobachtet. Die Veränderungen traten auch bei gesunden Versuchspersonen auf (J. Clin. Psychiatry 58: 348 [1997]).



Terbinafin wird als Ursache einer **Uveitis** bei einem 40jährigen HIV-infizierten Patienten angenommen. Der Zusammenhang wurde durch Reexposition wahrscheinlich gemacht (Clin. Infect. Dis. 25: 752 [1997]).



Langfristige Anwendung von **Omeprazol** (über Jahre) kann zu einer **atrophischen Gastritis** führen, wenn gleichzeitig eine Helicobacter-pylori-Infektion besteht. Ist also eine langfristige Protonenpumpenhemmer-Therapie angezeigt (z. B. bei einer Refluxösophagitis), sollte zunächst der Helicobacter-Status überprüft und im Zweifelsfalle eine Eradikationstherapie durchgeführt werden (N. J. Greenberger, Ann. Intern. Med. 127: 827 – 843 [1997], Update in Gastroenterology).



Es wird über Patienten mit koronarer Herzkrankheit berichtet, die kurze Zeit nach Beginn der Behandlung mit **Simvastatin** 10 mg (in 2 Fällen) bzw. nach Erhöhung der Dosis auf 20 mg (in 3 Fällen) Lethargie, Kraftlosigkeit und **Impotenz** entwickelten. Eine Woche nach Absetzen war der Zustand beseitigt.

Der Autor weist daraufhin, daß diese UAW selten ist, aber in der Literatur wiederholt berichtet wurde (G. Jackson, Brit. Med. J. 315: 31 [1997]).



Etwa 14 Tage nach Beginn einer oralen Behandlung mit **Terbinafin** entwickelten sich bei einer 45jährigen Frau Symptome, die eine **anaphylaktische Reaktion** wahrscheinlich machen (AkdÄ-Nr. 120 848).



In den FDC-Reports (Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology 59, T&G 4-6) vom 4.8.1997 wird auf die Notwendigkeit regelmäßiger **Kreatinin**-Bestimmungen bei oraler **Ciclosporin**-Therapie hingewiesen. Zunächst ist ein Versuch mit einer Dosisreduktion unter gleichzeitiger Blutdruckkontrolle zu empfehlen. Wenn der **Blutdruck** trotz Verringerung der Dosis erhöht bleibt, muß das Präparat abgesetzt werden.



Bei der Geburtseinleitung mit **Dinoproston** trat bei einer Frau, die vorher mit einem Kaiserschnitt entbunden worden war, eine **Uterusruptur** auf (Brit. J. Obstetr. Gynaecol. 104: 857 [1997]).



Bei einem 48jährigen Mann scheint **Ticlopidin** die Ursache einer chronischen Diarrhoe mit ausgeprägtem **Gewichtsverlust** gewesen zu sein (Ann. Pharmacother. 31: 870 [1997]).



Die unter verschiedenen **Serotonin-Rückaufnahmehemmern** (SSRI) beobachteten **Ejakulationsstörungen** sollen nach Beobachtungen, die in Reactions 662: 5 (2.8.1997) mitgeteilt wurden, unter Fluvoxamin im Gegensatz zu Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin nicht oder seltener auftreten.



Unter **Clozapin** kann sich ein **Diabetes mellitus** wesentlich verschlimmern oder sogar erstmals manifest werden (J. Clin. Psych. 58: 108 [1997]).

Das vor allem bei HIV-Infizierten im Spätstadium auftretende **Kaposi-Sarkom** kann – wie zwei Beobachtungen zeigen – auch unter der für eine Lebertransplantation erforderlichen **Immunsuppression** (in diesen Fällen mit Tacrolimus) (Transplantation 63: 1520 [1997]) oder auch unter der Langzeitbehandlung mit Prednisolon/Azathioprin (Brit. J. Dermatol. 137, 140 [1997]) auftreten.



Bei gleichzeitiger Verabreichung von **Amiodaron** und **Metoprolol** kann sich eine Torsade de pointes entwickeln (Canad. J. Cardiol. 13: 383 [1997]). Generell muß von der Kombination Amiodaron/Betablocker abgeraten werden.



Auch bei neueren Vitamin A-Derivaten (Retinoiden) muß in der Frühschwangerschaft selbst bei der dermalen Anwendung mit einer teratogenen Wirkung gerechnet werden. Dies zeigen schwerste **Augenmißbildungen** nach Lokalthherapie bei der Mutter mit **Adapalen-Gel** (Lancet 350: 339 [1997]).



Neben der relativ harmlosen Thrombozytopenie muß bei der Gabe von Gyraseinhibitoren auch mit dem Auftreten der sehr viel gefährlicheren **Immuntrombozytopenie** gerechnet werden, wie die Beobachtung bei einer 65jährigen Frau zeigt, die diese schwere Veränderung nach einer 10tägigen Behandlung mit täglich zweimal 400 mg **Norfloxacin** entwickelte (Nederl. Tijdschr. Geneesk. 141: 1660 [1997]).



Bei einer ursächlich unklaren **Methämoglobinämie** (bei jüngeren Patienten) sollte an den Mißbrauch von inhalierbaren **Nitriten** gedacht werden, wenn solche „Poppers“ nicht inhaliert, sondern oral aufgenommen wurden (J. Accid. Emerg. Med. 14: 339 [1997]).



Bei längerer Anwendung von Tetracyclinen, z.B. **Minocyclin** bei Akne, muß mit

der Entwicklung eines systemischen **Lupus erythematodes** (u.a. mit Arthralgien, Gelenkschwellungen und nach einer Mitteilung bei einer 22jährigen Frau auch mit einer Autoimmunhepatitis) gerechnet werden (J. Amer. Acad. Dermatol. 36: 867 [1997]).



Eine schwere kutane **Vaskulitis** bei einem 76jährigen Mann klang innerhalb weniger Tage ab, nachdem **Ciprofloxacin** abgesetzt worden war (Allergy 52, 593 [1997]). Ein weiterer Fall wurde bei einer 61jährigen Frau beobachtet (Allergy 52, 599 [1997]).



Wenn ein Patient einige Tage nach Beginn einer Therapie mit **Makrolid-Antibiotika** (z. B. Azithromycin) Gelenkschmerzen, Fieber und Purpura entwickelt, sollte an ein **Churg-Strauss-Syndrom** gedacht werden. Eine generalisierte **Vaskulitis** kann dabei zu Atembeschwerden, Ergüssen und Eosinophilie führen (Lancet 350: 563 [1997]).



Antidepressiva haben ein seltenes, aber eben doch existentes **Agranulozytose**-risiko. Der AkdÄ wurde der Fall einer 85jährigen Patientin berichtet, die wegen einer Depression **Clomipramin** in steigender Dosierung erhielt. Etwa 14 Tage nach Therapiebeginn betrug die Dosis 75-50-0 mg/Tag. Eine Blutbildkontrolle zu diesem Zeitpunkt zeigte 7000 Leukozyten/mm³. 2 Wochen später wurde die Patientin mit einer eitrigen Tonsillitis in eine Klinik aufgenommen. Die Leukozytenzahl war auf nur noch 300/mm³ abgefallen. Eine Beckenkammibiopsie zeigte ein völliges Sistieren der Granulozytopoese. Die Patientin konnte leider nicht gerettet werden (AkdÄ-Nr. 122 558).

*Dipl.-Chem. Prof. Dr. med.
Hellmut Ippen, Göttingen*

Aus der 63. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

Vigabatrin

Der AkdÄ wurde ein Fall von persistierender Gesichtsfeldeinengung berichtet. In der Phönix-Datenbank befinden sich insgesamt 11 vergleichbare Fälle. Auch in der Literatur wurden entsprechende Beobachtungen berichtet. Die AkdÄ empfiehlt, vor Gabe von Vigabatrin eine augenärztliche Untersuchung durchzuführen und halbjährliche Kontrollen anzuschließen.

Retinoide

Der AkdÄ und dem BfArM sind mehrere Verdachtsfälle von Fehlbildungen nach systemischer Gabe von Retinoiden bekannt geworden. Die AkdÄ nimmt dies sowie einen Literaturbericht zum Anlaß, noch einmal darauf hinzuweisen, daß die orale Gabe von Retinoiden bei allen gebärfähigen Frauen und die topische Anwendung während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.

Minocyclin

Der AkdÄ bzw. dem BfArM gingen seit 1990 insgesamt 175 UAW-Berichte zu Minocyclin zu, darunter u. a. Beobachtungen über Hepatitis (23), Leberschädigung (6), Ikterus (5), LE-ähnliches Bild (5), Lungeninfiltrate (3). Die AkdÄ empfiehlt daher die Übernahme der Empfehlungen des Irish Medicines Board (WHO Pharmaceuticals News Letter 9, Sept. 1996. S. 9): Die Behandlungsdauer einer Akne mit Minocyclin soll wenn möglich auf maximal 6 Monate beschränkt werden. Eine Weiterbehandlung sollte nur bei zufriedenstellender Wirksamkeit und unter Überwachung der Leberparameter und antinukleären Faktoren erfolgen; eine Kontraindikation besteht für Patienten mit Funktionsstörungen der Leber auch in der Vorgeschichte.

Fumarsäure

Der AkdÄ bzw. dem BfArM gingen seit 1990 insgesamt 50 UAW-Berichte zu Fumarsäure-haltigen Präparaten zu. Diese bezogen sich besonders auf Blut-

bildveränderungen, darunter auch ein Verdachtsfall einer Panzytopenie mit tödlichem Ausgang. Aus der Literatur ergeben sich weitere Fälle. Ob Fumarsäure in der Therapie der Psoriasis tatsächlich wirksam ist, wird von den anwesenden Mitgliedern der Kommission als unsicher eingeschätzt. Die AkdÄ kann daher im Hinblick auf das Gefährdungspotential eine Behandlung der Psoriasis mit Fumarsäure nicht empfehlen.

Intravenöse Eisengabe

Der AkdÄ wurden schwerwiegende Schockreaktionen nach intravenöser Eisengabe bekannt. Es wird daher folgendes Vorgehen empfohlen: Wurde etwa ein halbes Jahr optimal oral behandelt und trotzdem kein Anstieg des Eisenspiegels und keine Normalisierung des Ferritins erzielt, sollte eine intravenöse Eisengabe als langsame etwa einstündige Infusion erfolgen.

Bakterienlysate

Der AkdÄ liegen zu Solcurovac® 62 UAW-Berichte, zu Broncho-Vaxom® 49 und Uro-Vaxom® 14 Berichte vor. Hierunter befinden sich Beobachtungen über Überempfindlichkeitsreaktionen mit teilweise schwerwiegendem Charakter. Die Wirksamkeit der genannten Präparate ist nach Auffassung des Gremiums nicht hinreichend belegt und aus Analogieschlüssen zu anderen verlassenen Therapieformen auch nicht zu erwarten. Bei dieser Sachlage kann die AkdÄ eine Anwendung nicht empfehlen.

Chelidonium (Schöllkraut)

Der AkdÄ bzw. dem BfArM wurden 8 Verdachtsfälle von Hepatitis, Leberzellschaden bzw. Ikterus nach Behandlung mit Chelidonium-Extrakt-haltigen Präparaten mitgeteilt. Bei der unzureichend belegten Wirksamkeit der Substanz fällt die Nutzen-Risiko-Analyse negativ aus.

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

Lithium-Intoxikation bei gleichzeitiger Gabe von Losartan

Von ACE-Hemmern ist bekannt, daß sie die renale Lithium-Clearance herabsetzen.

Beschrieben wird der Fall einer 77-jährigen Patientin, deren Lithium-Spiegel bei der Gabe von täglich 625 mg Lithiumcarbonat über viele Jahre stabil bei

etwa 0,63 mmol/l lag. Diese Patientin erhielt wegen einer Hypertonie Losartan (Lorzaar®). Fünf Wochen später kam es zu Intoxikationserscheinungen. Der Lithium-Spiegel lag bei 2 mmol/l.

Die Hypertonie wurde nach Absetzen von Losartan nunmehr mit Nicardipin

behandelt. Der Lithium-Spiegel fiel unter fortgesetzter Lithium-Therapie in der alten Dosierung auf 0,77 mmol/l, und das Medikament wurde wieder gut vertragen. Über den genauen Mechanismus dieser herabgesetzten Clearance herrscht noch Unklarheit.

Literatur

P. Blanche et al.: Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. Eur J Clin Pharmacol 52: 501 (1997) HÖ

Lebensbedrohliche Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer und Cotrimoxazol

Kasuistik

Eine 81-jährige Patientin wird am späten Abend in die Notaufnahme eines großen Klinikums gebracht. Sie hatte seit einer Woche wenig und seit dem Morgen keinen Urin mehr ausgeschieden. Am Nachmittag bekam sie Luftnot, die sich am Abend zu einem Lungenödem steigerte. Eine Hypertonie ist seit 1950, ein Diabetes seit 1982 bekannt.

Medikamentenanamnese: bei einem Kreatinin von etwa 2 mg/dl hatte sie wegen eines Harnwegsinfektes für 2 Wochen 2 x 1 Tablette Cotrimoxazol forte täglich (320 mg Trimethoprim/1600 mg Sulfamethoxazol) erhalten. Außerdem nahm sie seit einem halben Jahr einen ACE-Hemmer. Das EKG zeigte einen

SA-Block III° mit einer Herzfrequenz von 40/Minute und Pausen von 2,4 Sekunden. Kalium 7,7 mval/l, Kreatinin 4,02 mg/dl, Harnstoff 198 mg/dl. Die präfinale Patientin wurde notfallmäßig über einen Shaldon-Katheter zwei Stunden dialysiert. Daraufhin besserten sich Allgemeinzustand und EKG dramatisch. Die weitere Behandlung war konservativ, und die Patientin konnte in gutem Zustand entlassen werden.

Stellungnahme

Offenbar war es zu diesem **Kaliumanstieg durch das Zusammenwirken von ACE-Hemmer und Trimethoprim** gekommen. Letzteres ist den kaliumsparen-

renden Diuretika Amilorid und Triamteren strukturell verwandt, die bekanntlich nicht mit ACE-Hemmern kombiniert werden dürfen. Ein Kaliumanstieg durch Trimethoprim ist bekannt und in der Literatur gut dokumentiert. Zusätzlich ist anzumerken, daß die Behandlung eines Harnwegsinfektes mit Cotrimoxazol forte nur 2 – 3 Dosen, allerhöchstens 6 Tabletten erfordert.

FAZIT

Ein Hyperkaliämie-Risiko besteht bei Kombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika (auch in Kombinationen), kaliumhaltigen Infusionen, Trimethoprim (in Cotrimoxazol) sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion (bereits bei geringer Kreatininerhöhung)!

HÖ

Hyponatriämie unter Antidepressiva-Behandlung mit SSRI

Mit der zunehmenden Verwendung der selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) als Antidepressiva wird auch vermehrt über seltenere Nebenwirkungen berichtet. Dazu scheint auch die Hyponatriämie zu gehören.

Eine kürzlich erschienene Übersicht hat alle diesbezüglichen zwischen Januar 1980 und Mai 1995 erschienenen Fallberichte sowie bislang noch unpublizierte Berichte aus der pharmazeutischen Industrie, von kanadischen und nordamerikanischen Gesundheitsbehörden und

der WHO zusammengestellt. Dabei ergaben sich 736 Fälle von **Hyponatriämie** und des **Syndroms ungenügender Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)**, wobei Fluoxetin in Dreiviertel der Berichte beteiligt war. Lediglich 30 Fälle waren publiziert. Bis zur Entwicklung des Syndroms, das vorzugsweise bei Patienten über 65 Jahren vorkommt, scheint es im Durchschnitt 13 Tage zu dauern.

Der AKdÄ liegen im Rahmen des Spontanerfassungssystems 9 in Deutschland

gemeldete Fälle im Zusammenhang mit SSRI vor. Demnach sollte bei der Behandlung älterer depressiver Patienten auf diese potentiell schwere, aber reversible Nebenwirkung geachtet werden und ggf. eine Meldung an die AKdÄ erfolgen.

Literatur

Liu B. A., N. Mittmann, S. R. Knowles, N.H. Shear: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. Can Med Assoc J 155: 519-527 (1996) MOE

Optimierte Therapie bei chronischen Schmerzen

Kasuistik

Eine 47jährige Patientin berichtet über einen Schmerz, den sie wenig unterhalb des rechten Angulus mandibulae lokalisiert. Dieser Schmerz besteht seit über vier Jahren. Alle durchgeführten diagnostischen Maßnahmen (sämtliche gängigen Laborparameter wie BSG, Blutbild, CRP, etc.) waren bei wiederholter Prüfung unauffällig, auch eingeschaltete Spezialisten (Internist, Neurologe, Zahnarzt, HNO-Arzt, Röntgenologe) konnten keinen krankhaften Befund feststellen.

Kaut die Patientin, läßt der Schmerz nach, ist sie abgelenkt (z.B. sie fährt mit dem Auto eine Strecke, die starke Aufmerksamkeit erfordert) ist er erträglicher. Wegen des Schmerzes kann sie schlecht einschlafen, wacht früh wieder auf und „geistert“ dann durchs Haus. Der Hamilton-Depression-Score beträgt 25 Punkte (normal < 10).

Die Patientin erhält unter der Diagnose einer endogenen Depression mit Somatisierung 75 mg Amitriptylin abends. Sie schläft nunmehr ein und durch. Der Hamilton-Score fällt auf 8 Punkte. Nach wie vor ist aber der Schmerz vorhanden; sie verlangt nach weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Fragen aus der Praxis

1. Sollte das Psychopharmakon gewechselt werden?
2. Sollte ein zusätzliches Psychopharmakon gegeben werden?
3. Sollte ein Schmerzmittel gegeben werden?
4. Ist der Versuch sinnvoll, durch begleitende Gespräche der Patientin zu helfen?

Antworten

1. Da sich die Depressivität unter der Gabe von 75 mg Amitriptylin zwar gut gebessert hat, die Schmerzen jedoch fortbestehen, sollte das Psychopharmakon gewechselt werden. Clomipramin (anfänglich 75 mg/Tag, evtl. steigern auf 150-200 mg/Tag) hat sich bei der Bekämpfung chronischer Schmerzen bisher anderen Antidepressiva als überlegen erwiesen.
2. Sollte keine Wirkung festzustellen sein, müßte zusätzlich Carbamazepin erwogen werden (einschleichend dosieren, bis zu ca. 600 mg/Tag).
3. Ein Schmerzmittel sollte wegen der Gefahr der Abhängigkeit und Toleranzentwicklung nicht gegeben werden.

4. Hinsichtlich des Einsatzes von darüber hinausgehenden Maßnahmen ist eine diagnostische Zuordnung der Schmerzsymptomatik wichtig. Da eine organische Ursache aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht anzunehmen und eine Somatisierung im Rahmen einer „endogenen Depression“ aufgrund des Verlaufes unwahrscheinlich ist, ist am ehesten von einer somatoformen Schmerzstörung (ICD 10: 45.4) auszugehen.

Neben der medikamentösen Therapie könnten Entspannungsübungen (Autogenes Training, Jacobson-Training) helfen, dies umso mehr, als die Patientin schon gute Erfahrungen mit Ablenkstrategien gemacht hat. An eine psychoanalytisch orientierte Therapie oder eine klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie wäre zu denken, wenn sich konflikthafte psychosoziale Belastungssituationen eruieren lassen.

Literatur

Kocher, R.: Clomipramin bei chronischen Schmerzzuständen. In: Gastpar, M. (Hg.), Clomipramin, Thieme, Stuttgart 1996

*Prof. Dr. med. Markus Gastpar
Rhein. Landes- und Hochschulklinik
Klinik für Allgemeine Psychiatrie
Virchowstraße 174,
45147 Essen*

Interferon beta-1a

Indikation

Nach den bisherigen Studien Behandlung gehfähiger Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS), die durch mindestens zwei wiederkehrende Attacken neurologischer Funktionsstörungen (Schübe) gekennzeichnet und bei denen zwischen den Schüben keine Anzeichen eines kontinuierlichen Fortschreitens der Erkrankung erkennbar war [1], nicht jedoch bei den progressiv verlaufenden Formen einer MS. Darüber hinaus existieren Erfahrungen nur über eine zweijährige Behandlung sowie bei Patient(inn)en im Alter zwischen 18 und 50 Jahren.

Wirkungen

Im Zusammenhang mit den Wirkungen von Interferon beta-1a sind möglicherweise nachfolgende Effekte bedeutsam:

1. Hemmung der Proliferation von autoreaktiven T-Zellen,
2. Hemmung der Expression der Major-Histokompatibilitätskomplex-Klasse-II-Moleküle,
3. Hemmung von Metallproteasen mit verminderter Migration von T-Zellen in und durch das ZNS,
4. Induktion immunsuppressiv wirkender Zytokine (z. B. Interleukin-10) mit Hemmung entzündlicher Prozesse [4, 5].

Die Interferon beta-1a-Effekte werden als antiviral, antiproliferativ und immunregulatorisch charakterisiert, obwohl damit keine eindeutige Klärung der Wirkungen bei multipler Sklerose gegeben ist.

Wirksamkeit

Nach den Ergebnissen der MSCRG (Multiple Sclerosis Collaborative Research Group)-Studie an 301 Patienten, die über 104 Wochen behandelt wurden, war eine Progression bei 21,9% der Interferon beta-1a-Patienten (30 µg IFβ1a i. m. einmal wöchentlich) gegen-

über 34,9% der Kontrollgruppe nachzuweisen. Die Häufigkeit von Schüben war in der IFβ1a-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Auch die Läsionen im Gehirn (nachzuweisen mit Gadolinium) waren in der Beta-Interferon-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$) [2]. Die jährliche Schubrate lag über 104 Wochen betrachtet in der Kontrollgruppe bei 0,9 und in der Beta-Interferon-Gruppe bei 0,61 [1]. Eine Abnahme der Progression der Behinderung wurde anhand der EDSS (Expanded Disability Status Scale) gezeigt [3]. Die Wirksamkeit von Interferon beta-1a kann durch eine 1 – 2 Jahre nach Behandlungsbeginn einsetzende Antikörperbildung gemindert werden (bei 14 bzw. 21% der behandelten Patienten) [5]. Nach den bisherigen Ergebnissen sind übertriebene Erwartungen an die Wirksamkeit von Interferon beta-1a bei der schubweise auftretenden MS nicht zu stellen.

Risiken/Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen: Zu Behandlungsbeginn treten gehäuft grippeähnliche Reaktionen (61 %) wie Kopfschmerz, Fieber, Schwäche, Sinusitis, Thorax- und Bauchschmerzen, Infekte des Respirationstraktes, Myalgien etc. auf. Seltener kommt es zu unerwünschten Reaktionen auf das Herz-Kreislauf- und Zentralnervensystem und an der Haut. Laborchemische Parameter (GOT) werden sehr selten erhöht.

Kontraindiziert ist Interferon beta-1a bei nachgewiesenen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Interferon-beta-Produkten, Humanserumalbumin oder anderen Bestandteilen des jeweils verwendeten Präparates, außerdem während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit, bei Patienten mit schweren Depressionen (mit oder ohne Suizidgefährdung) sowie bei Patienten mit medikamentös nicht ausreichend beherrs-

baren Anfallsleiden, bei Vorliegen schwerer Funktionsstörungen von Leber und Niere sowie bei Myelosuppression. Da bei Kindern und Jugendlichen bisher keine Erfahrungen vorliegen, ist eine Anwendung bei diesen Patienten nicht zu empfehlen.

Begleitbehandlung: In den klinischen Studien wurden die grippeähnlichen Reaktionen einschließlich der Myalgie durch die prophylaktische Einnahme von Paracetamol abgeschwächt. Ibuprofen wurde am ersten Behandlungstag zusätzlich verabreicht.

Kosten

Für Interferon beta-1a belaufen sich die wöchentlichen Therapiekosten bei einer Dosis von 6 Mio. IE auf DM 583,05. Bei Vergleich mit Interferon beta-1b ergibt sich kein wesentlicher Preisunterschied. Bei Injektion je einer Ampulle alle 2 Tage errechnet sich ein Wochenpreis von DM 586,04.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Angesichts der Schwere der Erkrankung und der häufig schubweise progredient verlaufenden Erkrankung sollte die Indikation zur Behandlung vom Neurologen gestellt werden. Die Behandlung sollte über ein oder zwei Jahre fortgeführt und die Weiterbehandlung von dem klinisch objektivierbaren Erfolg (EDSS-Skala, s. o.) abhängig gemacht werden. Die Weiterführung der Behandlung über 2 Jahre hinaus sollte nur nach der erneuten Untersuchung durch einen Neurologen erfolgen.

In der Fachinformation wird die intramuskuläre Injektion von 30 µg (entspricht 6 Mio. IE) einmal wöchentlich empfohlen. Höhere Dosen wurden bisher nicht geprüft. Die in Studien aufgeworfene Frage, ob 3 oder 9 Mio. IE Interferon beta-1a verabreicht werden sollten, ist nicht geklärt [2]. Klinische Erfahrungen, die über 2 Jahre hinausgehen, liegen bisher nicht vor.

Literatur

- [1] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al.: Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39: 285 – 294 (1996)
- [2] Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T et al.: Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon- β -1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 251 – 258 (1996)
- [3] Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD et al.: Impact of interferon β -1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 49: 358 – 363 (1997)
- [4] Rudick RA, Ransonoff RM, Peppler R et al.: Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 40: 618 - 627 (1996).
- [5] Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B et al.: Management of multiple sclerosis. *New Engl J Med* 337: 1604 – 1611 (1997)

*Prof. Dr. med. K.-O. Haustein
Klinikum der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Klinische Pharmakologie Erfurt
Nordhäuser Straße 78,
99089 Erfurt*

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. H. Prange, Göttingen, und Herrn Prof. Dr. med. R.W.C. Janzen, Frankfurt/Main, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

FAZIT

Interferon beta-1a stellt einen Fortschritt bei der Behandlung gehfähiger Multiple Sklerose-Patienten gegenüber allen bisher genutzten Arzneimitteln dar, jedoch sollten die Indikationen und Kontraindikationen auch angesichts der teilweise schweren unerwünschten Wirkungen und der erheblichen Therapiekosten strikt beachtet werden.

Sind ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten wirkungsgleich?

Zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems werden Renin-Inhibitoren, ACE-Inhibitoren (ACEI) und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (AT₁-Blocker) eingesetzt (Abb.1). Während sich die erste Stoffgruppe noch in klinischer Erprobung befindet, werden ACEI und AT₁-Blocker therapeutisch genutzt. Bekanntlich unterscheiden sich die Wirkungen der ACEI und AT₁-Blocker dadurch, daß erstere das Konversionsenzym und damit die Umwandlung von Angiotensin I (Agt I) in Angiotensin II (Agt II) hemmen, während letztere die Wirkung von Agt II am Rezeptor blockieren. Die ACEI hemmen über das Konversionsenzym aber zusätzlich den Abbau von Bradykinin, welches für eine Reihe von erwünschten ACEI-Wirkungen und für einige unerwünschte Wirkungen (z. B. „First-Dose“-Blutdruckabfall, Reizhusten, angioneurotisches Ödem) verantwortlich ist [1]. Der Vorteil der AT₁-Blocker soll nun bei gleichem Wirkungsspektrum im Fehlen dieser unerwünschten Wirkungen liegen. Das ist nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen auch der Fall. ACEI hemmen bekanntlich die Um-

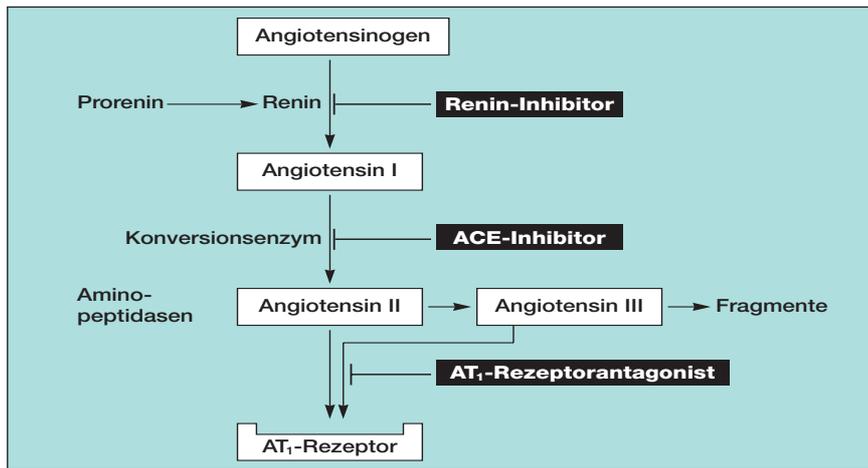
wandlung von Agt I in Agt II. Weiterhin hemmen sie den Abbau von Bradykinin, Enkephalin und Substanz P, deren Anteile an gewünschten und unerwünschten Wirkungen der ACEI noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die ACEI senken die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Dies wird offenbar durch das Bradykinin bewirkt, welches unter ACEI vermindert abgebaut wird und daher erhöht vorhanden ist. Unter dem AT₁-Blocker Losartan wird der Kreatinin-Spiegel weniger erhöht als unter einem ACEI. Da auch Aldosteron nicht steigt, bleibt eine Hyperkaliämie aus.

Durch AT₁-Blocker kommt es im Sinne von Gegenregulationsmechanismen zum Anstieg von Agt II, welches dann zwar nicht mehr an den AT₁-Rezeptoren wirken kann, wohl aber die AT₂-Rezeptoren stimulieren könnte. Deren Funktionsspektrum ist noch nicht vollständig geklärt. Es werden ihnen wachstumsstimulierende Eigenschaften zugeschrieben, was zur Aortenhypertrophie und -fibrose führen kann. Es wäre möglich, daß die unter AT₁-Blocker vermehrte Stimulation der Agt II-Sekretion nach-

teilige Wirkungen auf die Wachstumsprozesse haben könnte. Die endgültige Bewertung dieser Annahme muß durch Langzeitstudien geklärt werden, die bisher noch ausstehen.

In der Gefäßwand werden der Plasminogenaktivator (t-PA) als auch Plasminogenaktivator-Hemmer (PAI) synthetisiert, die bei kurzen Halbwertszeiten für die fibrinolytischen Prozesse von erheblicher Bedeutung sind. Da Agt II und sein Abbauprodukt, das Hexapeptid Agt IV, die Expression der PAI-Bildung steigern, während Bradykinin die Freisetzung von t-PA stimuliert [3], sind Unterschiede in der Wirkung von ACEI und AT₁-Blocker zu erwarten, weil letztere über den Bradykininweg keinen positiven Einfluß auf das fibrinolytische System nehmen können. Die günstigen Wirkungen der ACEI bei der Senkung der Inzidenz eines akuten Myokardinfarktes oder Reinfarktes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind auf diesen Mechanismus zurückzuführen [4]. Wenn also Agt II und Bradykinin unterschiedliche Mechanismen bei der Regulation fibrinolytischer Prozesse beeinflussen, dann dürften die ACEI auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit von Vorteil sein, indem sie die Inzidenz von Myokardinfarkten herabsetzen [3].

Abbildung 1: Angriffspunkte von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems



Literatur:

- Lang, R. M., U. Elkayam, L. G. Yellen et al.: Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 30: 983-991 (1997)
- Stoll, M., U. M. Stecklings, M. Paul et al.: The angiotensin AT₂-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J. Clin. Invest* 95: 651-657 (1995)
- Vaughan, D. E., J. L. Rouleau, P. M. Ridker et al.: Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 96: 442-447 (1997)
- Pfeffer, M. A., L. A. Braunwald, L. Moyew et al.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 327: 669-677 (1992)

*Prof. Dr. med. K.-O. Hausteil
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinische Pharmakologie Erfurt
Nordhäuser Straße 78, 99089 Erfurt*

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin, und Herrn Prof. Dr. med. R. Lasek, Köln, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

FAZIT

AT₁-Blocker und ACE-Hemmer führen über unterschiedliche Wirkungsmechanismen zu einer Aktivitätsabnahme des Renin-Angiotensin-Systems. Beide Substanzklassen bewähren sich in der Behandlung der Hypertonie. Unter ACE-Hemmern wird der Abbau von Bradykinin gehemmt.

Bradykinin hat vasodilatierende und fibrinolytische Eigenschaften. Diese Bradykininerhöhung erfolgt bei AT₁-Blockern nicht. Deshalb treten bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Husten, angioneurotisches Ödem) unter AT₁-Blockern nicht auf oder sind deutlich seltener. **Die fehlende Wirkung auf den Bradykininstoffwechsel und der Anstieg von Angiotensin II unter AT₁-Blockern könnte aber nachteilig sein.** In weiteren klinischen Studien müssen Vor- und Nachteile der AT₁-Blocker gegenüber den ACE-Hemmern noch geprüft werden. **Von einer klinischen Gleichwertigkeit der beiden Substanzgruppen kann derzeit nicht ausgegangen werden.**

Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (AT₁-Blocker): Datenübersicht

Wirkstoff (INN)	Handelsname	Markteinführung	HWZ (h)	Aktiver Metabolit	Bioverfügbarkeit (%)	Einfluß von Nahrungsaufnahme	Dosis (mg)	Ausscheidung: renal (%)	Ausscheidung: hepatisch (%)
Candesartan	Atacand Blopess	12/1997	9	ja	42	nein	8 – 16	30%	70%
Eprosartan	Teveten	07/1997	5 – 9	nein*	13	nein	600 – 800	25%	75%
Irbesartan	Aprovel Karvea	09/1997	11 – 15	nein	60-80	nein	75 – 300	20%	80%
Losartan	Lorzaar	10/1995	6 – 9	ja	33	minimal	50 – 100	4%	96%
Valsartan	Diovan	07/1996	6 – 9	nein	23	48 % Reduktion	80 – 160	13%	83%

* wird nicht über CytochromP450 verstoffwechselt

Dr. rer. nat. Stephan Grossmann, Apotheke der Städtischen Kliniken Darmstadt, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt

Anmerkung der Redaktion:

In der vorliegenden Aufstellung wurde die Eiweißbindung nicht berücksichtigt, die bei allen Substanzen etwa gleichhoch ist. Bemerkenswerterweise ist auch der Preis der Einzeldosis bei allen Präparaten identisch. Es ergeben

sich in allen Fällen bei niedrigster empfohlener Dosis Tagestherapiekosten von DM 2,04, was für die exakte Kalkulation der Pharmaindustrie spricht. Es liegt der Redaktion fern, hier von einer Absprache oder Angleichung zu sprechen. Insgesamt sind die meßbaren Differen-

zen so unbedeutend, daß aus unserer Sicht die Mittel untereinander austauschbar sind. Unter diesem Aspekt spricht dann viel dafür, bei der zuerst eingeführten Substanz zu bleiben, da mit dieser die größten Erfahrungen vorliegen.

Tramadol / Tilidin-Naloxon / Acetylsalicylsäure / Paracetamol

Analgetika bilden laut Arzneiverordnungs-Report '97 eine bedeutende Arzneimittelgruppe unter den 2.000 am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Allein neun Analgetika-Präparate befinden sich in der Rangliste der ersten einhundert aufgelisteten Arzneimittel. Dazu gehören vor allem Zubereitungen

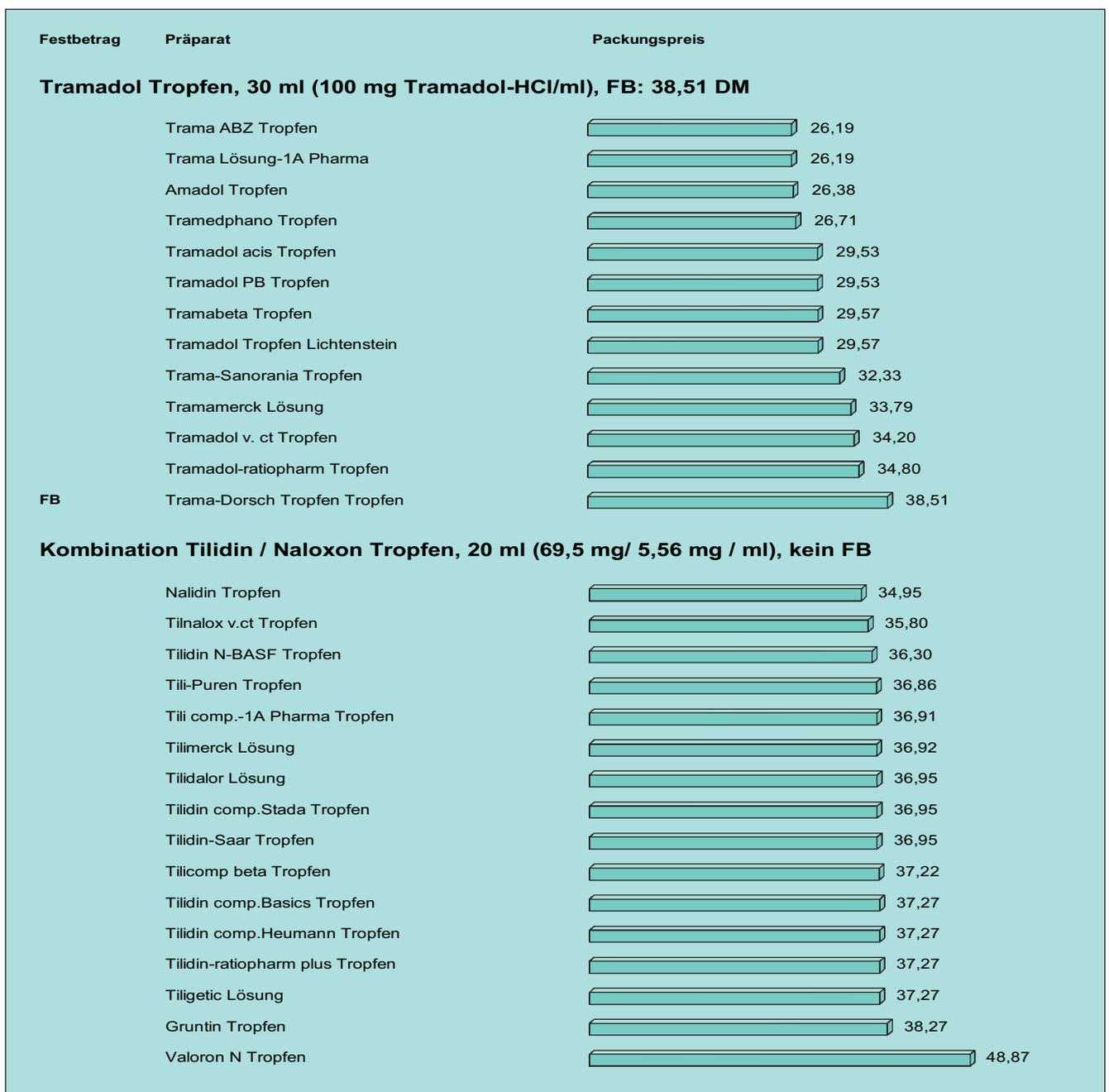
mit Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Tramadol und Tilidin/Naloxon.

Bei vielen Acetylsalicylsäure- und Paracetamol-haltigen Präparaten liegt die vom Versicherten zu leistende Zuzahlung höher als der jeweilige Packungspreis. Der Patient bezahlt daher ledig-

lich den Packungspreis, und das Rezept wird nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet. Daher lohnt sich ein Preisvergleich – für Sie und insbesondere für Ihre Patienten.

Für Tramadol und Tilidin-Naloxon stehen seit Ablauf des Patentschutzes mittlerweile ebenfalls zahlreiche Generika zur Verfügung.

Die aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.



Festbetrag

Präparat

Packungspreis

Acetylsalicylsäure Tabletten 500 mg, 30 Stück, FB: 6,80 DM

Santasal N Tabletten	3,12
ASS 500 Igel Tabletten	3,18
ASS 500 v.ct Tabletten	3,27
ASS-Kreuz 500 Tabletten	3,27
ASS 500 Hexal Tabletten	3,35
ASS Stada 500 Tabletten	3,35
ASS 500 Lorenz Tabletten	3,41
ASS-ratiopharm 500 Tabletten	3,70
Acetylsalicylsäure 500 PB Tabletten	4,04
ASS 500 mg Heumann Tabletten	4,05
ASS 500 Tabletten Wepa	4,90
I.p.a. ASS 500 Tabletten	4,90

Paracetamol Tabletten 500 mg, 30 Stück, FB: 4,01 DM

	Fensum 500 Tabletten	2,71
	Paracetamol 500-1A Pharma Tabletten	2,71
	Dorocoff Paracetamol Tabletten	2,90
	Paracetamol AL 500 Tabletten	2,90
	Paracetamol 500 v.ct Tabletten	3,04
	Doloreduct-500 Tabletten	3,06
	Paracetamol 500 Igel Tabletten	3,18
	Paracetamol 500 Stada Tabletten	3,18
	Paracetamol 500 Lorenz Tabletten	3,33
	Paracetamol Basics 500 mg Tabletten	3,33
	Paracetamol 500 Hexal Tabletten	3,35
	Paracetamol 500 mg Heumann Tabletten	3,35
	Paracetamol-ratiopharm 500 Tabletten	3,35
	Paracetamol 500 PB Tabletten	3,45
FB	Enelfa Tabletten	4,01
FB	Mono Praecimed Tabletten	4,01
FB	Paracetamol BC 500 Tabletten	4,01
	I.p.a. Paracetamol 500 Tabletten	4,23
	CC-Paracetamol 500 Tabletten	7,01
	Sinpro-N Tabletten	8,89

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 01.04.98); alle Preisangaben in DM

DM 1000 für einen Erfahrungsbericht – oder wie steigern ich den Produktumsatz

Über ein niedergelassenes Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erhielten wir ein an dieses gerichtetes Schreiben der Firma Bayer, Geschäftsbereich Pharma, Medizinische Abteilung, unterzeichnet von einer klinischen Projektleiterin sowie dem Produktmanager für Antiinfektiva.

Danach werden niedergelassene Ärzte unter dem Motto „Atemwegsinfektion in der täglichen Praxis – Ihre Kasuistik ist wertvoll für uns“ gebeten, einen einfach strukturierten Erfahrungsbericht zu einer Therapie mit Ciprobay® auszufüllen und an das pharmazeutische Unternehmen zurückzuschicken.

Gelockt werden die Ärzte mit der Möglichkeit, DM 1000,- für einen derartigen Erfahrungsbericht zu erhalten. Voraussetzung ist, er gehört zu den 5 Erfahrungsberichten, die nach medizinisch redaktioneller Aufarbeitung in der Fachzeitschrift „Arzt und Wirtschaft“ veröffentlicht werden.

Das einseitige Berichtsformular beinhaltet Fragen zum Patienten, zur Dia-

gnose, zur Therapie, zur Nachrezeptur und zum klinischen Erfolg von Ciprobay®. Weiterhin wird gefragt, welche anderen Antibiotika noch in die engere Auswahl zur Therapie des zu behandelnden Patienten kommen. Zum Schluß kann sich der Arzt unter 12 verschiedenen möglichen Antworten im Multiple-choice-Verfahren äußern, warum er sich gerade für Ciprobay® entschieden hat.

Diese Aktion erscheint als der Versuch, mit der Aussicht auf ein mögliches Honorar von DM 1000,- niedergelassene Ärzte für eine verstärkte Verordnung von Ciprobay® bei ihren Patienten zu gewinnen.

Es ist schon sehr befremdend, daß sich ein Weltkonzern wie die Bayer AG solcher „Marketing-Mätzchen“ bedient und mit einer solchen Aktion den Versuch unternimmt, diese mit dem Mäntelchen der Wissenschaft zu zieren. Mit Wissenschaft kann dies sicherlich nichts zu tun haben, denn sonst wäre der Partner dieser Aktion nicht die Zeitschrift „Arzt und Wirtschaft“, eine im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich nicht gerade

führende Zeitschrift. Eine renommierte medizinische Fachzeitschrift würde derartige Beiträge nicht aufnehmen.

Wieder einmal zeigt sich, daß eine große Diskrepanz zwischen dem immer wieder öffentlich betonten Willen besteht, die Ärzte umfassend und objektiv zu unterrichten, und den verschiedenartigsten Tricks, die Absatzchancen für die Produkte zu steigern.

In einer Zeit, wo viele Ärzte unter starkem wirtschaftlichen Druck ihre Praxis betreiben, müssen diese Werbestrategien der Firma Bayer AG als ein Versuch gewertet werden, die Situation der Ärzte durch unseriöse und unangemessen hochdotierte Honorarangebote für zweifelhaft wissenschaftliche Informationen auszunutzen. Die Bayer AG, die zweifellos ein hohes Renommee besitzt und die zu den weltweit führenden forschenden Unternehmen gehört, sollte auf solche fragwürdigen Werbefeldzüge verzichten. Der Vorstandsetage und den Verantwortlichen im Bereich Corporate Identity und Öffentlichkeitsarbeit ist zu empfehlen, künftig ein waches Auge auf derartige Image-schädigende Aktivitäten zu haben; denn die Mehrzahl der Ärzte wird freilich die Absichten durchschauen und entsprechend quittieren.

KHM

Kann Verapamil eine Claudicatio bei PAVK verbessern?

Bagger et al. untersuchten mit einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie den Effekt des Calciumantagonisten Verapamil auf die Claudicatio intermittens bei peripher-arterieller Verschlusskrankheit (1).

In der in der Zeitschrift *Circulation* erschienenen Studie, die an 44 Patienten mit einer stabilen Claudicatio intermittens (Fontaine-Stadium II) und einer Gehstrecke von unter 200 m durchgeführt wurde, war zur Behandlung eine individuelle Verapamil-Dosis verwendet worden. In einer 4wöchigen Dosisfindungsphase wurde bei jedem Patienten die höchste, noch tolerierte Verapamil-Dosis ermittelt. Diese Dosis lag für 8 Patienten bei 120 mg/Tag, für weitere 8 Patienten bei 240 mg/Tag, für 14 Patienten bei 360 mg/Tag und für weitere 14 Patienten bei 480 mg/Tag. Nach dieser 4wöchigen Dosisfindungsphase, in der die Gehstrecke bereits signifikant anstieg, erhielten die Patienten doppelblind 4 Wochen Verum bzw. Placebo und dann für weitere 4 Wochen in Crossover-Technik jeweils andere Substanzen in der zuvor ermittelten individuellen Dosierung.

Die individuell ermittelte höchste Verapamil-Dosis verbesserte nach Auffassung von Bagger et al. die Claudicatio signifikant. Die schmerzfreie Gehstrecke nahm hier im Mittel von 39 auf 59 m zu, die absolute Gehstrecke von 100 auf 147 m.

Diese Ergebnisse sind nicht geeignet, eine Wirksamkeit von Verapamil auf die Claudicatio intermittens zu belegen:

1. Prüfungen mit individuell titrierten Verapamil-Dosierungen von 120 bis 480 mg bei 8 bis 14 Patienten pro Dosisgruppe lassen keine Wirksamkeitsnachweise zu.
Das Untersuchungsdesign ist inakzeptabel. Unterschiedliche Verträglichkeit von Verapamil läßt lediglich

eine Aussage über die Verapamil-Nebenwirkungen zu, nicht aber über eine therapeutisch effektive Dosierung bei peripher-arterieller Verschlusskrankheit.

2. Ein Crossover-Design ist bei Arzneimittelprüfungen für die peripher-arterielle Verschlusskrankheit grundsätzlich wegen des Placebo-Effektes nur sehr schwer möglich.
3. Initiale Gehstrecken von 30 bis 190 m vor Studienbeginn führen bei der geringen Patientenzahl pro Behandlungsgruppe zu extremen Streuungen. Eine Subgruppenanalyse, die in solchen Situationen helfen kann, wurde nicht durchgeführt und ist wegen der geringen Patientenzahl auch nicht sinnvoll.
4. Die Bestimmung der Gehstrecke erfolgte während der Studie lediglich bei 60 Schritt/min auf der Ebene, nicht aber bei üblichen 120 Schritt/min oder auf einem Laufband mit definierter Steigung und definierter Geschwindigkeit. Dies läßt wegen der hohen Streuung der Gehstrecken bei dieser niedrigen Geschwindigkeit einen ausreichend relevanten Vergleich der Gehstrecke vor und nach Therapie nicht zu.
5. In der Arbeit von Bagger et al. finden sich keine Angaben zur Lokalisation von Stenosen und Verschlüssen. Die Lokalisation kann aber das Therapieergebnis entscheidend bestimmen.
6. Es fehlen in der Arbeit Angaben darüber, ob die systolischen Knöchelarteriendrucke über der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior gemessen wurden, die bei Nichtdiabetikern ein Maß für die hämodynamische Kompensation sind. Diese Knöchelarteriendrucke sind bei Diabetikern nicht verwertbar. Wieviel Diabetiker unter den Patienten waren, bleibt ebenfalls offen.
7. In allen bisher bekannten Arzneimittelstudien im Indikationsbereich der peripher-arteriellen Verschlusskrankheit wird unter Placebo eine Gehstreckenzunahme um etwa 20 – 30 %

beobachtet. Es bleibt offen, warum ein solcher Anstieg in der Arbeit nicht beschrieben wird.

Literatur

1. Bagger, J. P., P. Helligsoe, F. Randsbaek, H. H. Kimose, B. S. Jensen: Effect of Verapamil in Intermittent Claudication, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study After Individual Dose-Response Assessment, *Circulation* 95: 411-414 (1997)
2. Verapamil zur Behandlung der „Schaufensterkrankheit“, *Arzneimittelbrief* 31: 37 (1997)

Im übrigen vergleiche: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der PAVK, *Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft* 7, 1997

*Prof. Dr. med. Heinz Heidrich
Abteilung Innere Medizin
Franziskus-Krankenhaus
Budapester Straße 15-19, 10787 Berlin*

FAZIT

Verapamil ist kein Medikament für die Behandlung der PAVK bzw. der Claudicatio intermittens. Es ist uns unverständlich, wie eine Zeitschrift vom Renommee der *Circulation* eine solche Arbeit annehmen konnte. Es ist bedauerlich, daß diese Ergebnisse und ihre Interpretation kritiklos wiedergegeben wurden (2).

Wann befolgt eine Apotheke ärztliche Anordnungen nicht? Die Rolle der „Negativ-Monographien“ aus der Sicht des Apothekers

Haben Sie schon einmal erlebt, daß die Apotheke ein Rezept (z.B. mit Chloramphenicol, Schwefel, Phenol oder Gentianaviolett) nicht ausfertigen wollte? Dies kann durchaus passieren, da sich die Gesetzeslage geändert hat.

War es früher so, daß die Arztpraxis für die vernünftige Rezeptur und die Apotheke für die gewissenhafte Ausführung des Rezeptes haftete, **zwingt seit 1990 das Produkthaftungsgesetz Arztpraxis**

und Apotheke zusammen, jeder der beiden ist Gesamtschuldner. Ein Rezepturgeschädigter kann sich also allein an die Arztpraxis oder allein an die Apotheke wenden, anders ausgedrückt, der Patient kann auch die Apotheke wegen eines ärztlichen Irrtums verklagen. Diese Haftungsgemeinschaft führt in der Apotheke zu dem Recht und der Pflicht, die ärztliche Rezeptur härter als bisher auf Bedenken zu prüfen. Hierbei kann sich der Apotheker an die Stoffbe-

wertungen des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (Aufbereitungsmonographien) halten: bei positiver Bewertung eines Stoffes ist zu vermuten, daß eine Rezeptur guten Gewissens ausgefertigt werden kann, bei einer Negativ-Monographie tauchen dagegen Bedenken auf. Hält der Arzt aber den fraglichen Einzelfall weiter für die beste Verordnung, so muß er den Apotheker davon überzeugen. Dies kann zu Schwierigkeiten führen. Es wird vorgeschlagen, in diesen Fällen die AkdÄ zu kontaktieren. Diese verfügt über genügend fachkompetente Experten, die in der Lage sind zu entscheiden, ob die „exotische“ Verordnung bedenklich ist oder ausgeführt werden kann.

*Karl-Christian Weise, Apotheker
Dammstraße 1, 51580 Reichshof*

Doxycyclin zur Malaria-Prophylaxe

Doxycyclin ist in der Prophylaxe der Malaria so wirksam wie Mefloquin. In einer Untersuchung wurden 204 indonesische Soldaten randomisiert in drei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder Mefloquin, Doxycyclin oder Placebo. Dabei ergab sich folgendes Bild:

zeichnet. Beim Studium der Originaldaten fällt aber auf, daß Mefloquin etwas häufiger als Doxycyclin Schwindel, Kopfschmerz und gastrointestinale Störungen verursachte. Die Autoren empfehlen Doxycyclin bei therapietreuen Patienten (tägliche Ein-

	Mefloquin	Doxycyclin	Placebo
Dosierung	3 x 250 mg, danach 250 mg/Woche	100 mg/Tag	–
Anzahl der Behandelten	68	67	69
Anzahl der Malaria-Erkrankungen	0	1	53

Die Malariafälle in der Placebogruppe waren auf *P. falciparum* (57 %) und *P. vivax* (43 %) zurückzuführen. Die Verträglichkeit beider Prophylaxe-Regime wird im Resümee als etwa gleich be-

zeichnet. Beim Studium der Originaldaten fällt aber auf, daß Mefloquin etwas häufiger als Doxycyclin Schwindel, Kopfschmerz und gastrointestinale Störungen verursachte. Die Autoren empfehlen Doxycyclin bei therapietreuen Patienten (tägliche Ein-

Im Hinblick auf die relativ gute Verträglichkeit, die breite Erfahrung und nicht zuletzt auch aufgrund des günstigen Preises, sollte Doxycyclin (unter Beachtung der Phototoxizität von Tetracyclinen) als Alternative erwogen werden.

Anmerkung des Ref.: Was hätte wohl die deutsche Presse geschrieben, wenn es sich bei diesem Placebo-kontrollierten Versuch bei den „Versuchspersonen“ um Bundeswehrsoldaten gehandelt hätte?

Literatur

Ohrt, C. et al.: Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 126 (12): 963 – 972 (1997)

HÖ

ACE-Hemmer-Husten

Der Thromboxan-Antagonist Picotamide (in Deutschland nicht im Handel) kann den ACE-Hemmer-Husten unterdrücken. Dies läßt vermuten, daß Thromboxan in der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielt. Es sei hier daran erinnert, daß ca. 20 % aller Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, den typischen Reizhusten entwickeln. Dies ist zwar eher ärgerlich als gefährlich, kann aber die Lebensqualität beeinflussen.

Nähere Untersuchungen zeigen, daß ACE-Hemmer offenbar bei allen Patienten die Empfindlichkeit gegenüber

Husten auslösenden Reizen heraufsetzen. Weshalb aber nicht alle Patienten mit Husten reagieren, ist unklar. Der klinische Alltag zeigt, daß diese UAW unzureichend bedacht wird. Immer wieder werden Patienten mit dieser UAW allen möglichen frustranen Untersuchungen (Überweisungen zu HNO- und Lungenfacharzt, mehrfache Röntgenuntersuchungen) unterzogen.

Was ist bei ACE-Hemmer-Husten zu tun:

1. ACE-Hemmer durch Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten ersetzen (wenn ACE-Hemmer-Indikation zwingend)
2. Umstellung auf andere Antihypertensiva wie Alpha₁- oder Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, Diuretika (bei nicht zwingender ACE-Hemmer-Indikation)

Literatur:

Malini P. L. et al.: Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet* 350, 9079: 15-18 (1997) HÖ

Pilzinfektionen bei Intensivpatienten

In einem Editorial des British Medical Journal (1) wird zur Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen in der Intensivmedizin Stellung genommen.

Pilze gehören zu den auf der Intensivstation am häufigsten nachgewiesenen Erregern. Wie unterscheidet man jedoch Kolonisation von Infektion? Gibt es bestimmte Arten von Kolonisationen, bei denen ein sehr hohes Risiko einer zukünftigen Infektion besteht?

Der Artikel bietet dazu auch keine griffigen Antworten. Gerade im Frühstadium ist eine Pilzinfektion nicht sicher zu diagnostizieren. Nur im Frühstadium besteht jedoch die Chance einer Therapie. Mit jeder Zeitverzögerung werden die

Behandlungserfolge geringer. Die British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) hat 1994 vorgeschlagen, bei Candidurie oder starker anderweitiger Besiedelung, die mit einer Verschlechterung des klinischen Zustandes einhergehen, antimykotisch zu behandeln (2). Kontrollierte Studien, die diese Empfehlung belegen, stehen jedoch noch aus. Eine sichere Indikation besteht bei folgenden Situationen:

- Positive Blutkultur eines gefährdeten Patienten;
- Wachstum von Pilzen aus normalerweise sterilen Isolaten (Ausnahme: Urin);
- Mikroskopischer Nachweis von Pilzen aus normalerweise sterilen Isolaten;

- Positiver histologischer Nachweis von Pilzen im Gewebe.

Zur Standardtherapie stehen Amphotericin B und Fluconazol zur Verfügung. Itraconazol kann bei Resistenzen eingesetzt werden.

Literatur:

1. Lipman, J., R. Saadia: Fungal infections in critically ill patients. *British Medical Journal* 315: 266 – 267 (1997)
2. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 20: 522 – 528 (1994)

Dr. med. M. Zieschang, Darmstadt

Influenza-Impfung von Mitarbeitern in geriatrischen Kliniken senkt die Mortalität der Patienten

Im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie in 12 geriatrischen Krankenhäusern (geriatric medical long-term-care hospitals) in England wurde nachgewiesen, daß durch Influenza-Impfung bei Krankenhausmitarbeitern die Mortalität der Patienten gesenkt wird.

Die Studie umfaßte eine fünfmonatige Verlaufsbeobachtung von insgesamt 1059 Patienten. Vier Gruppen von Krankenhäusern wurden verglichen: In der ersten wurden Mitarbeiter und Patienten geimpft, in der zweiten wurden nur die Mitarbeiter, in der dritten nur die Patienten und in der vierten weder Patienten noch Mitarbeiter geimpft.

653 Mitarbeiter der Krankenhäuser erhielten die Impfung. Dies entsprach 61 % der Zielgruppe. Diese Gruppe schloß alle Mitarbeiter ein, die regelmäßigen Kontakt zu Patienten hatten: Ärzte, Krankenschwestern und -pfleger, Pflegehelfer, Putzkräfte, Pförtner sowie The-

rapeuten verschiedener Fachgebiete. In den Kliniken, in denen Patienten geimpft wurden, erhielten 478 Patienten (89 %) die Influenza-Impfung.

Die Mortalität der Patienten war in Krankenhäusern mit *geimpften Mitarbeitern* signifikant niedriger (10 %), als in Kliniken, in denen Mitarbeiter nicht geimpft wurden (17 %, $p < 0,001$). Die Inzidenz grippeähnlicher Erkrankungen war in diesen Kliniken ebenfalls signifikant erniedrigt. Dagegen konnte zwischen Krankenhäusern mit bzw. ohne *Impfung der Patienten* kein signifikanter Unterschied in der Mortalität gefunden werden.

Die multivariate Analyse zeigte, daß die Nichtimpfung von Mitarbeitern, ein niedriger Barthel-Index – einem Index, der zur Einstufung der Selbständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit verwendet wird – sowie das Patientenalter mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Bezüglich der Impfung von Patienten

konnte kein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität nachgewiesen werden.

Literatur

1. Gross, P. A.: Vaccination of health care workers reduced geriatric patient mortality. *ACP Journal Club* 127 (1): 1 (1997).
2. Potter, J., D. J. Stott, M. A. Roberts, A. G. Elder, B. O' Donnell, P. V. Knight, W.F. Carman: Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *Journal of Infectious Diseases* 175 (1): 1 – 6 (1997).

Dr. med. G. Krause, Freiburg

FAZIT

Krankenhausmitarbeiter, die Umgang mit stationären geriatrischen Patienten haben, sollten gegen Influenza geimpft werden. Die Studie untermauert somit Empfehlungen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Mitarbeiter in Gesundheitsberufen zu impfen, wenn sie in Kontakt zu Risikogruppen stehen.

Panikanfälle und Agoraphobie

Panikanfälle und Platzangst sprechen sowohl auf eine psychologische als auch eine arzneiliche Therapie an. Umstritten ist, welche von beiden Methoden als Behandlung der ersten Wahl anzusehen ist.

Sowohl trizyklische Antidepressiva als auch selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI) reduzieren die Häufigkeit der Panikattacken und der Agoraphobie. Jedoch ist eine Verhal-

tenstherapie ebenfalls wirksam und scheint insgesamt zu einem länger anhaltenden Erfolg zu führen als eine Pharmakotherapie.

Zu diesem Ergebnis kommt eine Literaturübersicht mit insgesamt 42 Zitaten im *Drug and Therapeutics Bulletin* 35 (8): 58 – 62 (1997).

IP

Neues vom AID-Faxdienst

Seit dem 1. April 1998 hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die Teilnahme an ihrem AID-Faxdienst wesentlich erleichtert. Interessenten benötigen nur noch ein Faxgerät, um die angebotenen Dokumente jeweils über eine eigene Fax-Nummer zu erhalten.

Zunächst muß das Faxgerät auf Abruf gestellt werden; danach kann über die Rufnummer

01 90 / 36 16 4-XXX

das Dokument ausgewählt werden, wobei für [XXX] die vorgegebene Nummer des gewünschten Dokumentes (ersichtlich aus dem Inhaltsverzeichnis) einzusetzen ist. Das Inhaltsverzeichnis hat die Nummer 000.

Dieser Service (PMS Bielefeld*) kostet bundesweit nur DM 1,21 p. Min.

Aktuelle Dokumente u.a.:

- Sachverständigenausschuß für Verschreibungspflicht [133]
- Capillary-Leak-Syndrom bei monoklonaler Gammopathie nach Interferon beta-1b subcutan [230]
- Kühl aufbewahren! Kühlung von Arzneimitteln [523]

* Kostenlose Informationen zu PMS unter 01 30/19 01 90

Zum Tode von Prof. Dr. med. Hellmut Ippen

Der Vorstand, die Mitglieder und die Mitarbeiter der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben mit großer Trauer vom Tode ihres langjährigen ordentlichen Mitgliedes, dem ehemaligen Ordinarius für Dermatologie der Georg-August-Universität Göttingen, Herrn Dipl.-Chemiker Professor Dr. med. Hellmut Ippen, erfahren.

Über vier Jahrzehnte hat Professor Ippen in vorbildlicher Weise und mit größtem Engagement die Arbeit der

Arzneimittelkommission loyal unterstützt und wissenschaftlich mitgetragen, besonders auch in schwierigen Zeiten wie in den Jahren 1992/93, als sich die AkdÄ mit einer ihrer schwersten Krisen seit ihrem Bestehen konfrontiert sah. Mit seinem wissenschaftlich hochkompetenten, unbestechlichen und kritischen Urteil war Professor Ippen regelmäßiger Teilnehmer des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“, langjähriger Schriftleiter der AkdÄ-eigenen Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“ und stand auch

dem Vorstand mit Rat und Tat zur Seite.

Mit Herrn Professor Ippen verliert die AkdÄ eine Persönlichkeit, die die Anliegen und die Rolle der AkdÄ im deutschen Gesundheitswesen ohne Vorbehalte gestützt und gefördert hat. Sein beispielloser ehrenamtlicher Enthusiasmus wird der AkdÄ sehr fehlen. Nicht zuletzt wird auch sein freundliches menschliches Wesen in Erinnerung bleiben.