



## In dieser Ausgabe...

... Beiträge über pharmakogenetische Aspekte der Arzneimitteltherapie, ...

... über den Nutzen der neuen Triptane und von Clopidogrel sowie ...

... über zwei „bemerkenswerte“ Werbeaktionen pharmazeutischer Unternehmen.



## 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

### 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, Friesenplatz 5, 50672 Köln,  
Telefon: 0221/257 28 17, Telefax: 02 21/257 30 84  
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

## Therapie aktuell

Pharmakogenetische Aspekte der Arzneimitteltherapie	Seite 2
Was bringen die neuen Migränemedikamente?	Seite 5
Moderne Antiemetika (5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten)	Seite 8
Protonenpumpenhemmer: Datenübersicht	Seite 10

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Blutungsneigung unter neueren Antidepressiva (SSRI)	Seite 10
Hypoglykämische Zustände unter ACE-Hemmern	Seite 11
Warn-Signale	Seite 11
Inhalative Glucocorticoide bei Diabetes	Seite 12

## Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

Clopidogrel	Seite 12
-------------	----------

## Die preisgünstige Verordnung

Omeprazol	Seite 13
Kostenanalyse einer antihypertensiven Therapie	Seite 14

## ... was uns sonst noch auffiel

Öffentlichkeitsarbeit der Firma Organon GmbH	Seite 15
Anwendungsbeobachtungen	Seite 15
Werbeaktion der Firma Knoll AG	Seite 16
Reisediarrhoe	Seite 16
SSRI bei chronischem Schmerz?	Seite 17
Albumin für Intensivpatienten?	Seite 17
Famciclovir bei Herpes genitalis	Seite 18
Wozu teure Retard-Präparate?	Seite 19
Gabapentin bei diabetischer Polyneurotherapie	Seite 19
Zunehmende Resistenz von uropathogenen Keimen	Seite 19

## AkdÄ – in eigener Sache

AkdÄ – Personalien	Seite 20
--------------------	----------

# Pharmakogenetische Aspekte der Arzneimitteltherapie

Ziel einer rationalen Arzneimitteltherapie ist es, einen optimalen therapeutischen Effekt möglichst ohne Nebenwirkungen zu erzielen. Nach Gabe eines Arzneimittels zeigen Patienten häufig erhebliche Unterschiede in der Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen. Eine auf die individuellen Bedürfnisse angepasste Dosierung stellt ein fundamentales Prinzip der Arzneimitteltherapie dar. Eine wichtige Determinante für diese interindividuellen Unterschiede in Wirkungen und Nebenwirkungen trotz gleicher Dosis ist die Geschwindigkeit, mit der Medikamente durch die arzneimittelabbauenden Enzyme verstoffwechselt werden. Diese individuellen Unterschiede in den Enzymaktivitäten bedingen erhebliche Unterschiede in den Wirkstoff-Plasmaspiegeln bei verschiedenen Patienten. Neben Faktoren wie Komedikation, Alter, Geschlecht, Erkrankungen, Rauch- und Alkoholkonsum sowie Nahrungsbestandteile konnten in den vergangenen Jahren genetische Faktoren identifiziert werden.

Es konnte gezeigt werden, daß die bei manchen Patienten nach der Standarddosis eines Medikamentes auftretenden abnormen Reaktionen auf genetische Polymorphismen oder seltene genetische Defekte bestimmter Enzyme zurückzuführen sind. Für solche nur bei bestimmten Patienten nach Gabe von Arzneimitteln auftretenden abnormen Reaktionen prägte der Heidelberger Genetiker Vogel den Begriff der **Pharmakogenetik**. Pharmakogenetische Variationen beeinflussen entweder die Wirkung (Pharmakodynamik) oder den Metabolismus (Pharmakokinetik) von Arzneimitteln.

Unter einem **genetischen Polymorphismus** versteht man ein monogen vererbtes Merkmal, welches innerhalb einer

Population in mindestens 2 Phäno- bzw. Genotypen mit einer Häufigkeit von wenigstens 1–2% vorkommt. Der Phänotyp ist dabei die sichtbare Expression des Genotyps. Populationsgenetische Untersuchungen zeigen z.T. erhebliche interethnische Unterschiede in der Häufigkeit und dem Vorkommen einzelner Phäno-/Genotypen.

Ausgangspunkte für die Entdeckung pharmakogenetischer Variationen waren kasuistische Beobachtungen einzelner Patienten, die nach Gabe der Standarddosis eines Arzneimittels gravierende Nebenwirkungen entwickelten. Das wohl bekannteste Beispiel für derartige genetisch bedingte abnorme Reaktionen ist die nach Gabe des Malaria-mittels Primaquin (bzw. der Favabohne) verursachte schwerste Hämolyse aufgrund eines Mangels des Enzyms Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

Im Arzneimittelmetabolismus unterscheidet man bei den durch Enzyme katalysierten Reaktionen zwischen Phase I- und Phase II-Reaktionen.

## Phase I

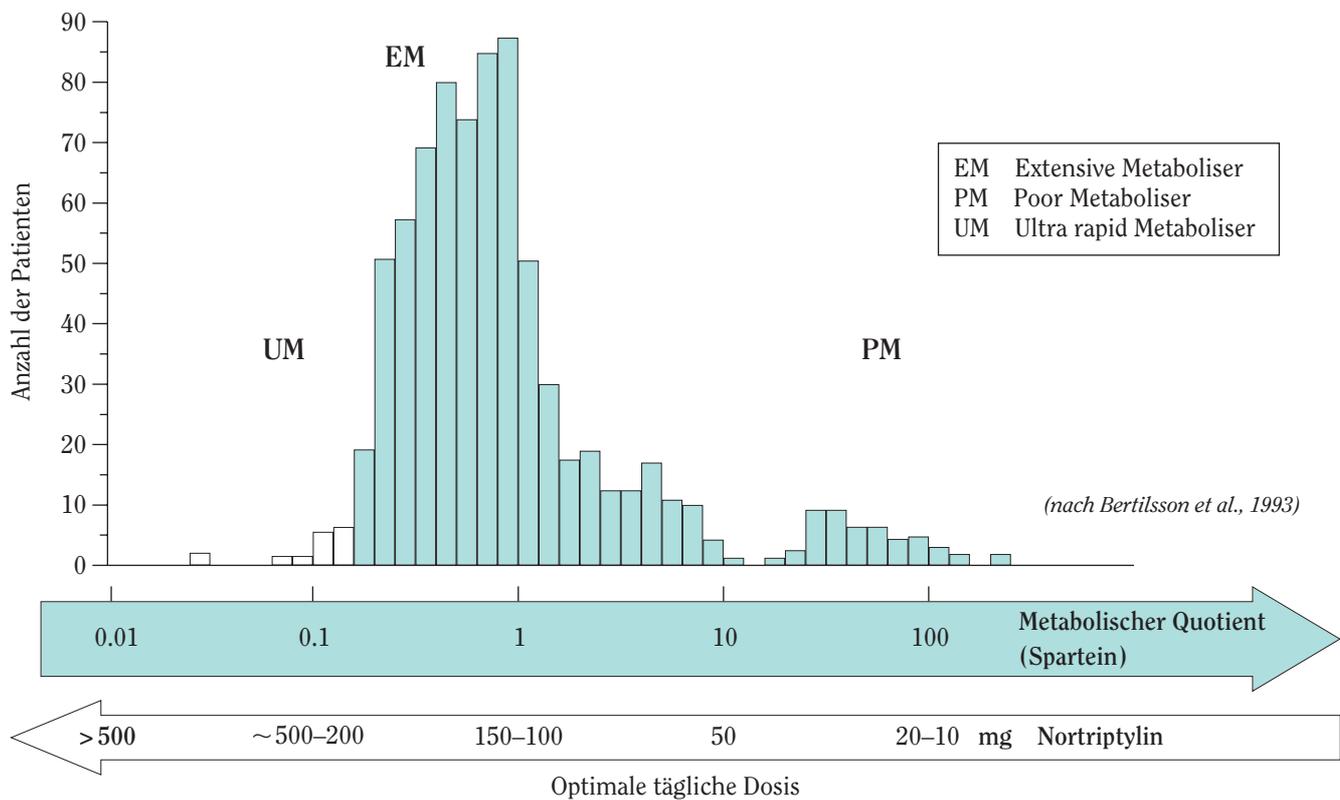
Die Oxidations- und Reduktionsreaktionen der Phase I werden durch **Cytochrom P450-Enzyme** katalysiert. Es handelt sich hierbei um Hämoprotein-Monooxygenasen des endoplasmatischen Retikulums, die man wegen ihrer spektralen Eigenschaften (Absorptionsmaximum bei 450 nm) als Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme bezeichnet. Bisher sind beim Menschen mehr als zwanzig CYP450-Isoformen identifiziert worden. Die für den Metabolismus von Arzneimitteln beim Menschen wichtigen CYPs sind 1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4/5.

Für die **CYP450-Enzyme 2D6, 2C9 und 2C19** sind genetische Polymorphismen beschrieben (Tabelle 1). Individuen, die aufgrund eines Enzymdefektes eine erheblich eingeschränkte oder nahezu fehlende Metabolisierungskapazität haben, werden als defiziente Metabolisierer (**Poor Metaboliser, PM**) bezeichnet. Daher besteht bei diesen Patienten die Gefahr einer Kumulation des Wirkstoffes mit der Folge oftmals unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Der übrige Teil der Bevölkerung mit normaler Verstoffwechslungskapazität gehört zu den sogenannten schnellen Metabolisierern (**Extensive Metaboliser, EM**).

Im Falle von **CYP2D6 (Sparte-in-/Debrisoquin-Polymorphismus)** sind ca. 50 therapeutisch eingesetzte Arzneimittel identifiziert worden (Klasse I-Antiarhythmika, Neuroleptika, Antidepressiva, einige Betarezeptorenblocker, HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Amphetamine und Opioide), deren Metabolismus nahezu ausschließlich oder teilweise durch dieses Enzymsystem katalysiert wird. 5–10% der weißen Bevölkerung sind PMs. So konnte am Beispiel des Klasse I-Antiarhythmikums Propafenon gezeigt werden, daß PMs eine erheblich höhere Inzidenz (67%) an insbesondere zentralnervösen Nebenwirkungen haben im Vergleich zu EMs (14%). Als anderes Extrem können für CYP2D6 bei 2–3% der Bevölkerung sog. extrem schnelle Metabolisierer (**Ultra rapid Metaboliser, UM**) aufgrund einer Genamplifikation des CYP2D6 Allels identifiziert werden, bei denen mit einer Standarddosierung kein therapeutischer Effekt zu erzielen ist. Für das Antidepressivum Nortriptylin konnte gezeigt werden, daß in Abhängigkeit vom Metabolisierer-Phäno-/Genotyp die Dosis zwischen 10 und 500 mg variiert werden muß, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen und Nebenwirkungen zu vermeiden (Abbildung 1).

Im Falle des **CYP2C9**, das den Abbau von NSAIDs (z.B. Diclofenac), des Angiotensin II-Rezeptorantagonisten

<i>Genotyp:</i>	wt/wt bzw. wt/mut	mut/mut
<i>Phänotyp:</i>	aktives CYP2D6 Protein	Protein fehlt bzw. nicht funktionell
<i>In vivo:</i>	Extensive Metaboliser	Poor Metaboliser



**Abbildung 1**

Konsequenzen des genetischen Polymorphismus von Cytochrom P4502D6 für die Pharmakotherapie von trizyklischen Antidepressiva am Beispiel von Nortriptylin.

Losartan und des oralen Antikoagulans Warfarin katalysiert, sind zwei Mutationen beschrieben worden, die zu einem Aktivitätsverlust auf 50 bzw. 10% des Wildtyp-Allels führen und jeweils bei 1–2% der Bevölkerung vorkommen. Die bei einigen Patienten beobachtete extreme Empfindlichkeit gegenüber Warfarin konnte auf einen CYP2C9-Enzymdefekt zurückgeführt werden. Da heterozygote Merkmalsträger, die mit einer Häufigkeit von ca. 10–15% in der Bevölkerung vorkommen, ebenfalls eine herabgesetzte Aktivität besitzen, könnte der Polymorphismus dieses Enzyms möglicherweise einen Risikofaktor für die durch Antirheumatika bedingten Nebenwirkungen darstellen.

Ob Nebenwirkungen unter der Behandlung mit dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol gehäuft bei defizienten Metabolisierern für **CYP2C19 (Mephenytoin-Polymorphismus)** auftreten, ist bisher

weder retrospektiv noch prospektiv untersucht worden. Es zeigt sich, daß nach Gabe der gleichen Dosis defiziente Metabolisierer 3- bis 5fach höhere Omeprazol-Plasmaspiegel aufweisen. Untersuchungen zu Helicobacter pylori-Eradikationserfolg unter Omeprazol-Therapie weisen darauf hin, daß defiziente Metabolisierer für CYP2C19 eine bessere Heilungsrate zeigen.

### Phase II

Ein weiteres polymorph exprimiertes Enzym des Phase II-Stoffwechsels ist die **N-Acetyltransferase 2 (NAT2)**, für die sich in der Bevölkerung zwei Phänotypen, Schnell- und Langsamacetylierer, finden. Die Häufigkeit dieser beiden Phänotypen variiert erheblich in verschiedenen Rassen. Beträgt der Anteil der Langsamacetylierer in der europäischen und afrikanischen Bevölkerung ca. 50%, so sind Chinesen, Japaner und

Eskimos nahezu ausschließlich (> 90%) Schnellacetylierer. Am Beispiel von Isoniazid (INH) konnte gezeigt werden, daß sich die therapeutische Wirkung und das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen bei Langsam- und Schnellacetylierern unterscheiden. Ein Unterschied zwischen Langsam- und Schnellacetylierern hinsichtlich eines Therapieversagens bei der Behandlung der Tuberkulose ist für die bei uns übliche tägliche Verabreichung von INH in Kombination mit anderen Tuberkulostatika nicht zu erwarten. Sie ist jedoch von erheblicher Relevanz bei der Tuberkulosebehandlung in Ländern der Dritten Welt, da dort häufig ein Therapieschema durchgeführt wird, das in der ein- bis zweimal wöchentlichen Verabreichung von INH besteht. Die unter INH-Einnahme auftretende Polyneuropathie wird nahezu ausschließlich bei Langsamacetylierern beobachtet und kann durch eine gleichzeitige Gabe von

Vitamin B<sub>6</sub> verhindert werden. Ein arzneimittelinduziertes Lupus erythematoses-Syndrom ist ebenfalls bei Therapie mit Procainamid, Hydralazin und seltener INH nahezu ausschließlich bei Langsamacetylierern beschrieben worden, wobei hier eine zusätzliche Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht und dem HLA DR4-Antigen besteht. In gleicher Weise haben Langsamacetylierer ein deutlich erhöhtes Risiko, unter INH-Therapie eine Hepatitis zu entwickeln.

In Tabelle 1 sind zwei weitere seltene pharmakogenetische Defekte für die Enzyme Thiopurin S-Methyltransferase und Dihydropyrimidin-Dehydrogenase aufgeführt, die bei defizienten Metabolisierern unter Standarddosierung schwerste, z.T. lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myelosuppression, Neurotoxizität) verursachen können. Darüber hinaus sind seltene genetische Defekte bei der Verstoffwechslung weiterer Zytostatika beschrieben worden. Ein Beispiel hierfür ist das Enzym Uridin-Diphosphat-Glucuronyltransferase 1A1, welches die Inaktivierung eines aktiven Metaboliten des Topoisomerase I-Hemmstoffes Irinotecan katalysiert und für eine bis zu 50fach unterschiedliche interindividuelle Variabilität bei der Verstoffwechslung verantwortlich ist. Busulfan, metabolisiert über Glutathion S-Transferasen, zeigt eine 10fach unterschiedliche Variabilität, für die ebenfalls eine genetische Ursache diskutiert wird.

**Tabelle 1**

Wichtige genetische Polymorphismen und seltene Defekte im Arzneimittel-Metabolismus

Enzym	Häufigkeit defizienter Metabolisierer bei Europäern	Ausgewählte Beispiele für Arzneimittel
Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)	5–10 %	Propafenon, Flecainid Metoprolol Tropisetron Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin, Desipramin Promethazin Codein, Dihydrocodein, Oxycodon Dextromethorphan
Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)	ca. 2 %	Phenytoin Tolbutamid Losartan Diclofenac Warfarin
Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)	2–5 %	Mephenytoin Lansoprazol, Omeprazol Diazepam-Metabolit Proguanil
N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	ca. 50 % (Langsamacetylierer)	Isoniazid Amrinon Hydralazin Sulfasalazin Dapson
Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT)	1 : 300	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Thioguanin
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)	< 1 %	5-Fluorouracil

## Therapeutische Konsequenzen

Klinisch relevant sind Polymorphismen bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite. Beim defizienten Metabolisierer-Phänotyp kommt es zur Akkumulation des Pharmakons, Abnahme des First pass-Metabolismus und Zunahme der Bioverfügbarkeit und damit zu Wirkungsverstärkung und Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Andererseits ist es, wie im Falle von CYP2D6, auch möglich, daß infolge des polymorphen Metabolismus innerhalb einer Population Patienten Arzneimittel extrem schnell ver-

**Tabelle 2**

Methoden zur Erfassung eines polymorphen Enzymstatus

Methode	Erklärung	Beispiele
Phänotypisierung	Mittels geeigneter Arzneistoffe wird der jeweilige Phänotyp des Individuums bestimmt.	Sparteïn- bzw. Dextromethorphan-Test (CYP2D6), Mephenytoin-Test (CYP2C19)
Genotypisierung	Mittels molekularbiologischer Techniken werden die relevanten Defekt-Allele erfaßt.	CYP2D6 CYP2C19

stoffwechseln und damit eine mögliche unzureichende Dosierung vorliegt.

Ist für die therapeutische Wirkung ein Metabolit verantwortlich, muß eine entsprechende Metabolisierungskapazität vorliegen. Am Beispiel von Codein konnte gezeigt werden, daß PMs eine Umwandlung von Codein zu Morphin, der eigentlich analgetisch wirksamen Substanz, nicht durchführen können. In diesen Fällen bewirkt Codein nicht im gleichen Maße eine Anhebung der Schmerzschwelle wie bei EMs.

Tabelle 2 faßt die Methoden zur Identifizierung einer polymorphen Enzymexpression zusammen.

*Dr. med. M. Schwab  
Prof. Dr. med. M. Eichelbaum  
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut  
für Klinische Pharmakologie  
Einrichtung der Robert-Bosch-Stiftung  
Auerbachstraße 112  
70376 Stuttgart*

## Was bringen die neuen Migränemedikamente?

### Einleitung

Mit Sumatriptan (Imigran®) ist 1993 eine neue Klasse von Medikamenten auf den Markt gekommen, die **Serotonin<sub>1B/D</sub>-Agonisten** oder **5-HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten**. Inzwischen wurde jedoch eine neue Generation von Serotonin-Agonisten synthetisiert, und Sumatriptan avancierte bereits 6 Jahre nach seiner Erstzulassung zum „Klassiker“ der Gruppe. Drei dieser **Triptane** der 2. Generation (Zolmitriptan: AscoTop®, Naratriptan: Naramig®, Rizatriptan: Maxalt®) sind bereits in Deutschland zugelassen. Weitere Kandidaten werden derzeit in klinischen Studien evaluiert und warten auf die Zulassung. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die bereits zugelassenen 5HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten, zeigt wichtige Unterschiede auf und erläutert, wie diese individuell genutzt werden können.

### Die Gruppe der Serotonin-Agonisten:

5HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten werden zur Behandlung schwerer Migräneattacken eingesetzt oder wenn die herkömmliche Kombination aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und Antiemetikum zur Attackenbehandlung nicht ausreicht. Sumatriptan, der erste Serotonin-Agonist, ist neben den initial eingeführten oralen (50- und 100-mg-Tablette) sowie subkutanen (6 mg) Darreichungsformen inzwischen auch als Zäpfchen (25 mg) und Nasenspray

(20 mg) verfügbar. Trotz der Neuzulassungen bleibt Sumatriptan damit zunächst das einzige Medikament der Gruppe, das nicht nur in einer oralen Darreichungsform zur Verfügung steht.

Der genaue Wirkmechanismus der 5HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Die 5HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten haben an zerebralen Gefäßen (mindestens) zwei Effekte: sie hemmen die Ausschüttung vasoaktiver Neuropeptide über präjunktionale 5HT<sub>1D</sub>(und<sub>1B</sub>)-Rezeptoren, verursachen jedoch auch vasokonstriktive Effekte durch 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren, die auf der glatten Gefäßmuskulatur liegen. Welcher der Effekte der therapeutisch entscheidende und ob möglicherweise die Kombination beider Effekte notwendig ist, werden Studien mit noch selektiveren Agonisten zeigen müssen. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß 5HT<sub>1B/D</sub>-Rezeptoren – wenn auch in geringem Umfang – in den nozizeptiven Strukturen des Hirnstamms exprimiert werden. Die 5HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten könnten also auch hier binden und „zentral“ wirken. Als dritte Möglichkeit könnte aber auch die Kombination aus peripherer Wirkung am Gefäß sowie Bindung an zentrale Strukturen therapeutisch entscheidend sein.

Kritisch muß jedoch angemerkt werden, daß nicht alle Migräne-Patienten von einer Triptan-Therapie profitieren. Die

## FAZIT

Genetische Polymorphismen können im Arzneimittelstoffwechsel zu interindividuell sehr unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen bzw. -nebenwirkungen führen. Mittels molekularbiologischer Techniken sollen in nächster Zukunft einfache, kostengünstige und allgemein verfügbare Genotypisierungsassays bereitgestellt werden, um eine individualisierte Arzneimitteltherapie zu ermöglichen.

Non-Responder-Quote liegt bei ca. 20–30%. Allerdings kann ein Patient durchaus auf Triptan B reagieren, bei dem Triptan A keinen therapeutischen Nutzen hatte. Leider existieren bis heute nur wenige Studien, in denen Triptane direkt mit herkömmlichen Migränetherapeutika in adäquater Weise (angemessene Dosierung und Darreichungsform, Kombination mit einem Antiemetikum) verglichen wurden. Darüber hinaus ist inzwischen klar geworden, daß alle Triptane (auch der neuen Generation) bei häufiger Anwendung – ähnlich den Ergotamin-Derivaten – zu Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen führen können.

### Die neuen Triptane

Alle neuen Substanzen sind dem Sumatriptan im Hinblick auf dessen Rezeptorbindung sehr ähnlich und wirken in äquivalenten Dosen nicht wesentlich besser oder schlechter als Sumatriptan (cave: 10 mg X-triptan sind nicht vergleichbar mit 10 mg Y-triptan). Dennoch bestehen zum Teil nicht unerhebliche Unterschiede in Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Anflutzeit ( $t_{max}$ ). Alle neuen Präparate weisen eine deutlich höhere orale Bioverfügbarkeit auf (40 bis 70%, bei Sumatriptan mit 14% vergleichsweise niedrig). Einige der neuen Substanzen sind somit in wesentlich niedrigeren Dosen wirksam. Inwieweit dies auch zu einem besseren Nebenwirkungsprofil führt, kann noch nicht abschließend festgestellt werden. Auch die Halbwertszeit (Sumatriptan: 2 h) wurde bei allen neuen Substanzen (3–6 h) z.T. deutlich verlängert. Der Grund, die Halbwertszeit der Substan-

zen zu erhöhen, lag in der Beobachtung, daß bis zu 40 % der mit Sumatriptan behandelten Patienten nach einer initial guten Wirkung innerhalb von 24 bis 48 Stunden eine neue Kopfschmerzattacke (sog. Recurrence-Kopfschmerz) erleben. Einige der neuen Substanzen scheinen zwar im Hinblick auf den Recurrence-Kopfschmerz ein etwas besseres Profil zu haben, doch konnte bisher für keines der neuen Präparate eine deutliche Reduktion nachgewiesen werden. Direkte Vergleichsstudien zwischen den Substanzen werden diese Aspekte näher untersuchen müssen.

Längere Halbwertszeit und niedrige Dosierung gehen bei einigen Präparaten jedoch zu Lasten der Anflutzeit ( $t_{max}$ ), so daß der volle Wirkungseintritt etwas später erfolgt. Die Effekte auf die typischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie sind gleich gut und entsprechen den Werten des Sumatriptans. Auch die Nebenwirkungen sind qualitativ vergleichbar, treten jedoch je nach Dosierung der einzelnen Substanzen unterschiedlich stark auf. Als grobe Regel gilt auch weiterhin, daß mit der Effektivität auch die Nebenwirkungsrate steigt, die allerdings von den Patienten je nach Leidensdruck sehr unterschiedlich toleriert bzw. akzeptiert wird. Unter diesen Gesichtspunkten kann der Einsatz der Triptane selektiver erfolgen und besser auf die individuelle Situation des Patienten zugeschnitten werden.

Losgelöst von der Kostenfrage bei der Verschreibung von Triptanen treten die Ergotamin-Derivate, die unbestritten wirken, aber Übelkeit und Erbrechen initial eher verstärken und mehr Nebenwirkungen haben, endgültig in den Hintergrund. In der folgenden Tabelle sind alle Triptane aufgelistet, die jüngst zugelassen worden sind oder derzeit in klinischen Studien untersucht werden und kurz vor der Zulassung stehen. Im Anschluß werden alle zugelassenen Triptane der 2. Generation ausführlich beschrieben.

**Zolmitriptan (AscoTop®)**, seit August 1997 in Deutschland zugelassen, hat von allen neueren Substanzen die

**Tabelle 1:**  
Neue Triptane

Name	Darreichungsform/ Zulassung
Sumatriptan (Imigran®)	oral, subkutan – Zulassung: 02.1993 nasal, rektal – Zulassung: 12.1996
Zolmitriptan (AscoTop®)	oral – Zulassung: 08.1997
Naratriptan, (Naramig®)	oral – Zulassung: 10.1997
Rizatriptan (Maxalt®)	oral – Zulassung: 10.1998
Eletriptan (Relpax®)	oral – Zulassung: voraussichtlich Herbst 1999
Almotriptan (?)	oral – Zulassung 2000?
Frovatriptan (?)	oral – Zulassung 2000?

umfangreichsten Studien durchlaufen und ist derzeit nur in einer oralen Form verfügbar; eine intranasale Formulierung soll noch folgen. Effektivität und Nebenwirkungsprofil der Substanz entsprechen etwa der des oralen Sumatriptans, doch hat die Substanz eine wesentlich verbesserte orale Bioverfügbarkeit (46 % gegenüber 14 % bei Sumatriptan), so daß die orale Einzeldosis mit 2,5 mg deutlich unter der von Sumatriptan liegt. Zolmitriptan passiert die Blut-Hirn-Schranke besser als Sumatriptan, so daß zunächst mit stärkeren sedierenden Effekten gerechnet wurde. Dies hat sich jedoch nicht bestätigt. Die Rate des Wiederauftretens des Kopfschmerzes innerhalb von 24 h nach erfolgreicher Behandlung (Recurrence-Kopfschmerz) liegt auch bei dieser Substanz bei ca. 30 %. Ähnlich der 50-mg-Dosierung des Sumatriptans reichen für einige Patienten 2,5 mg Zolmitriptan für eine komplette Behandlung nicht aus. Hier kann die Dosis auf 5 mg erhöht werden.

**Naratriptan (Naramig®)** ist seit Oktober 1997 in Deutschland zugelassen. Die orale Bioverfügbarkeit (60 bis 70 %) ist deutlich besser und die Halbwertszeit mit 5–6 Stunden fast dreimal so lang wie bei Sumatriptan. In klinischen Studien zeigte sich dadurch eine leicht verbesserte Quote hinsichtlich des Wiederauftretens des Kopfschmerzes (etwas unter 30 %), die jedoch im Hinblick auf die lange Halbwertszeit hinter den Erwartungen zurückblieb. In präklinischen Studien hatte die Substanz zunächst an nichtzerebralen Gefäßabschnitten eine etwa zwei- bis dreifach stärkere vasokonstriktive Akti-

vität als Sumatriptan, so daß das Nebenwirkungsprofil ab einer bestimmten höheren Dosis ungünstiger wäre. In sehr niedrigen Dosierungen (2,5 mg oral) zeigt Naratriptan jedoch keine vasokonstriktiven Effekte, wirkt dann etwas weniger effektiv als Sumatriptan (50 mg oral), hat aber auch eine geringere Nebenwirkungsrate. Die Substanz kommt daher in einer sehr niedrigen Dosierung auf den Markt. Nachteil der niedrigen Dosierung und der langen Halbwertszeit ist die langsame Anflutungszeit, die bei 2,5 mg über 2 Stunden betragen kann, bis  $t_{max}$  erreicht wird.

Damit wird eine vergleichbare Schmerzreduktion bzw. Schmerzfreiheit erst nach 4 Stunden erreicht, die bei anderen 5HT-Agonisten bereits nach 2 Stunden erzielt werden kann. Vorteile der Substanz jedoch sind die geringen Nebenwirkungen, so daß Naratriptan besonders für Patienten geeignet ist, bei denen 5HT-Agonisten gut wirken, die unter Attacken leichter oder mittlerer Intensität leiden und/oder stärker unter den Nebenwirkungen der Triptane leiden, auf 5HT-Agonisten jedoch nicht verzichten möchten.

**Rizatriptan (Maxalt®)** entspricht im Hinblick auf die pharmakologischen und pharmakokinetischen Daten im wesentlichen dem Zolmitriptan (orale Bioverfügbarkeit ca. 40–50 %, Halbwertszeit ca. 3 h), hat jedoch eine deutlich schnellere Anflutzeit ( $t_{max}$  wird in 50 min erreicht!) als Sumatriptan, Zolmitriptan und insbesondere Naratriptan. Die Dosisfindungsstudien wurden mit Dosierungen zwischen 2,5 und

40 mg durchgeführt, wobei sich die höchste Dosis als am effektivsten erwies, jedoch auch die höchste Nebenwirkungsrate zeigte (bis zu 36% der Patienten klagten über Schwindel und Benommenheit). Das beste Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnis hatten Dosierungen mit 5 und 10 mg. Inzwischen konnten 2 Placebo-kontrollierte Studien, die Rizatriptan und Sumatriptan (100 und 50 mg) verglichen, zeigen, daß Rizatriptan (10 mg) zu einem schnelleren Wirkungseintritt führt und dem Sumatriptan (100 mg) im Hinblick auf das Erreichen von Schmerzfreiheit leicht überlegen ist. Darüber hinaus ist Rizatriptan als sog. „Schmelztablette“ erhältlich, die sich innerhalb weniger Sekunden auf der Zunge auflöst und ohne Flüssigkeit eingenommen werden kann. Die pharmakokinetischen Daten entsprechen etwa denen der normalen Tablette. Rizatriptan zeigt jedoch Interaktionen mit Propranolol (nicht mit Metoprolol). Patienten, die auf eine Prophylaxe mit Propranolol eingestellt sind, sollten Rizatriptan nur in der 5-mg-Dosierung erhalten. Rizatriptan ist damit möglicherweise besonders gut für Patienten geeignet, die einen schnellen Wirkungseintritt wünschen/benötigen.

## Literatur

1. Diener HC, Limmroth V (1999): Acute Management of Migraine: Triptans and Beyond. *Current Opinion in Neurology* 121: 261–267 (1999)
2. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC: Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 353: 378–379 (1999)
3. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykavian M, Laurenza A, on behalf of the Naratriptan S2WA3001 Study Group: Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 49: 1485–1490 (1997)
4. Solomon GD, Cade RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM, et al.: Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 49: 1219–1225 (1997)
5. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD, et al.:

Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Neurol* 53: 1132–1137 (1997)

*Dr. med. Volker Limmroth*  
*Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener*  
*Neurologische Universitätsklinik Essen*  
*Hufelandstraße 55*  
*45145 Essen*

## FAZIT

Inzwischen sind 4 Serotonin-(5HT)-Agonisten für die Attackenbehandlung der Migräne zugelassen, weitere Triptane werden folgen. Sumatriptan bleibt zunächst das einzige Medikament, das in allen Darreichungsformen zur Verfügung steht.

Alle neueren Substanzen (bisher nur in oraler Form zugelassen) sind dem Sumatriptan ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Während Zolmitriptan (2,5 mg) im wesentlichen dem Sumatriptan (50 mg) entspricht und nebenwirkungsarm ist, in dieser Dosis für einige Patienten jedoch nicht ausreichend, zeichnet sich Naratriptan (2,5 mg) durch einen langsameren Wirkungseintritt, eine etwas verminderte Wirksamkeit bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil aus. Rizatriptan (10 mg) flutet am schnellsten an und ist dem Sumatriptan (100 mg) hinsichtlich Nebenwirkungsrate und Wirksamkeit vergleichbar, möglicherweise in der Wirksamkeit sogar leicht überlegen.

Bei Kenntnis der pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften ist eine sehr individuelle Therapie von Migräneattacken möglich. Die Therapiekosten sind hoch; bei der Kosten-Nutzen-Analyse sollte bedacht werden, daß ein wegen Migräne versäumter Arbeitstag noch teurer kommt.

### Hinweis:

siehe auch *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen, 2. Auflage, Juli 1999*

**Tabelle 2:**

Kosten einer Migränetherapie mit Triptanen

Substanz	Preis pro Packung*	Preis pro Einheit
<b>Sumatriptan, Imigran®</b>		
• Filmtablette 50 mg	DM 94,35 (6 Tabletten)	DM 15,72
• Filmtablette 100 mg	DM 176,47 (6 Tabletten)	DM 29,41
	DM 94,35 (3 Tabletten)	DM 31,45
• Injektionslösung 6 mg s.c.	DM 146,14 (2 Spritzen)	DM 73,07
• Nasal-Lösung 20 mg	DM 57,57 (2 Sprays)	DM 28,78
	DM 156,02 (6 Sprays)	DM 26,00
• Zäpfchen 25 mg	DM 94,35 (6 Zäpfchen)	DM 15,72
<b>Zolmitriptan, AscoTop®</b>		
• Filmtablette 2,5 mg	DM 65,41 (3 Tabletten)	DM 21,80
	DM 119,70 (6 Tabletten)	DM 19,95
<b>Naratriptan, Naramig®</b>		
• Filmtablette 2,5 mg	DM 119,70 (6 Tabletten)	DM 19,95
<b>Rizatriptan, Maxalt®</b>		
• Tablette/Schmelztablette		
5 mg	DM 64,38 (3 Tabletten)	DM 21,46
10 mg	DM 118,11 (6 Tabletten)	DM 19,68

\* Stand: Juni 1999

# Moderne Antiemetika (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten)

## Pathophysiologie

Der Brechreflex läuft im allgemeinen unabhängig vom auslösenden Stimulus (Kinetosen, Schwangerschaft, exogenen und endogenen Noxen) in derselben Form ab und setzt sich aus einer Vielzahl von peripheren (Geschmack, Geruch, Sehen, gastrointestinale Mechanorezeptoren) und zentralen (Area postrema, Nucleus tractus solitarii) Komponenten zusammen. Die biochemische Steuerung dieses komplexen Reflexes ist beim Menschen nicht vollständig aufgeklärt. Tierexperimentelle Befunde haben gezeigt, daß **Serotonin** (5-Hydroxytryptamin) eine wichtige Rolle bei der Vermittlung zentraler emetischer Signale und motorischer Reflexe des Magens spielt. Dies hat zur Entwicklung von spezifischen **Serotoninrezeptor-Antagonisten** für die antiemetische Therapie geführt.

## Wirkmechanismus

Serotonin wird von unterschiedlichen Zellen (u. a. Thrombozyten, Neurone, enterochromaffine Zellen) gebildet. Es wird angenommen, daß Serotonin über die Erregung spezifischer Rezeptoren (**5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren**) im peripheren

und/oder zentralen Nervensystem Übelkeit und Erbrechen auslöst. Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron sind selektive, kompetitive **5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten**, die sich in ihrer Struktur von der Aminosäure Tryptophan ableiten. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit zu Serotonin können diese Substanzen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren reversibel blockieren und somit die Weiterleitung emetischer Signale unterdrücken.

## Anwendungsgebiete

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemo- oder Strahlentherapie. Dolasetron ist der einzige z. Z. im Handel befindliche 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist, der auch zur Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zugelassen ist. Bei der Hyperemesis gravidarum sind 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten nicht indiziert.

## Wirksamkeit

Klinische Studien haben gezeigt, daß bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten eine

höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen als hohe Dosen von Metoclopramid aufweisen. Dies konnte allerdings für die Therapie des postoperativen Erbrechens nicht belegt werden (Tramer et al. 1997). Während Dolasetron, Granisetron und Ondansetron in ihrer antiemetischen Wirkung vergleichbar sind, schneidet Tropisetron in Vergleichsstudien etwas schwächer ab (Mantovani et al. 1996). Bei peroraler Applikation konnte für Dolasetron und Granisetron kein Unterschied zur intravenösen Gabe festgestellt werden, während Ondansetron und Tropisetron oral weniger gut wirksam sind als bei intravenöser Verabreichung. Die antiemetische Wirksamkeit der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten bleibt auch nach mehreren Chemotherapiezyklen erhalten.

## Pharmakokinetik

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten unterscheiden sich bezüglich ihres pharmakokinetischen Profils nur geringfügig. Im Gegensatz zu den anderen Serotonin-Antagonisten hat Ondansetron eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit.

## Unerwünschte Wirkungen

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten haben eine große therapeutische Breite, und unerwünschte Wirkungen treten in der Regel, auch nach i.v.-Gabe, selten auf. Kopfschmerzen (20%) und Obstipation (10%) sind die am häufigsten beobach-

**Tabelle 1:**

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoff	Handelsname	Markteinführung	Halbwertszeit (h)	Preis* pro (niedriger) Dosis
Dolasetron	Anemet	08/1997	7–9	1 Amp zu 100 mg DM 69,65
Granisetron	Kevatril	05/1995	9	1 Amp zu 3,35 mg DM 76,76
Ondansetron	Zofran	01/1991	3,2–3,5	1 Amp zu 4 mg DM 53,40
Tropisetron	Navoban	01/1994	5–15	1 Amp zu 2 mg DM 37,08

\*Stand: Juli 1999

teten Nebenwirkungen. Gelegentlich kommt es zu einem transienten, asymptomatischen Anstieg der Transaminasen. Sehr selten treten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auf. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse I oder III behandelt werden, da reversible Verlängerungen der Überleitungszeit und Verbreiterung des Kammerkomplexes im EKG (Gefahr von Herzrhythmusstörungen) bei gleichzeitiger Gabe von Dolasetron beschrieben worden sind. Allerdings konnte ein kausaler Zusammenhang bisher nicht nachgewiesen werden. Inwieweit dies auch für andere 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten gilt, ist zur Zeit nicht geklärt.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Systematische Untersuchungen an Patienten über Wechselwirkungen von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit anderen Arzneimitteln liegen bislang nicht vor. Da 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und ihre aktiven Metaboliten sowohl renal als auch hepatisch eliminiert werden, sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die in der Chemotherapie oder der Chirurgie häufig verwendet werden, wenig wahrscheinlich.

### Wirkungssteigerung

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Dosiserhöhung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten über die empfohlene maximale Dosis hinaus zu keiner weiteren Steigerung der antiemetischen Wirkung führt. Eine Steigerung der Wirksamkeit kann allerdings durch die gleichzeitige Applikation von Glukokortikoiden (z. B. 250 mg Methylprednisolon vor Beginn und unmittelbar am Ende der Chemotherapie) erzielt werden.

### Anwendung bei Kindern

Erfahrungen zur Anwendung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten im Kindesalter sind begrenzt. Granisetron, Ondansetron und Tropisetron können

unter Berücksichtigung des Lebensalters und bei entsprechender Anpassung der Dosis verabreicht werden. Aus Mangel an Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit kann Dolasetron für Kinder nicht empfohlen werden.

### Anwendung bei älteren Patienten

Wirksamkeit und Verträglichkeit der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind bei über 65jährigen Patienten ähnlich wie bei jüngeren Erwachsenen, so daß eine Dosisanpassung in aller Regel nicht erforderlich ist.

### Anwendung bei Nieren- und Leberinsuffizienz

Aufgrund der großen therapeutischen Breite der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten ist eine Dosisanpassung bei diesen Patienten im allgemeinen nicht notwendig. Bei schwerer Leberinsuffizienz sollte jedoch eine Tageshöchstdosis für Ondansetron von 8 mg nicht überschritten werden.

### Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren vorliegen, sollten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten in der Schwangerschaft, vor allem während der ersten drei Monate, nur bei zwingender Indikation verordnet werden. Tropisetron ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da tierexperimentelle Daten auf eine fruchtschädigende Wirkung hinweisen. Es ist nicht bekannt, ob 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen, so daß von einer Anwendung während der Stillzeit abgeraten wird.

### Literatur

1. Tramer MR., Moore RA., Reynolds DJM., McQuay HJ.: A quantitative systemic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 14: 1088–1092 (1997)

2. Mantovani G., Maccio A., Bianchi A., Curreli L., Ghiani M., Proto, E., Santona MC.: Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial. *Cancer* 77: 941–948 (1996)

*Dr. med. Joachim Weil  
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
Abteilung Allgemeine Pharmakologie  
Martinstraße 52  
20246 Hamburg*

## FAZIT

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind stark wirksame Antiemetika. Sie sind indiziert zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der zytostatischen Chemo- oder Strahlentherapie und unter diesen Bedingungen besser wirksam als andere antiemetische Substanzen. Eine eindeutige Überlegenheit der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten gegenüber anderen antiemetischen Arzneimitteln bei der Behandlung der postoperativen Emesis konnte bisher nicht sicher belegt werden; eine Therapie mit den sehr teuren Präparaten ist daher nicht angezeigt.

Bei Einsatz von hochemetogenen Chemotherapeutika sollten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit Kortikosteroiden kombiniert werden. Bezüglich ihrer antiemetischen Wirksamkeit sind die verschiedenen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten vergleichbar. Wesentlicher Vorteil dieser Substanzgruppe ist ihre große therapeutische Breite, die auch eine Anwendung bei gleichzeitig bestehender Nieren- oder Leberinsuffizienz erlaubt. Eine Therapieerleichterung kann durch die orale Gabe der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten erreicht werden.

# Protonenpumpenblocker: Datenübersicht

Wirkstoff	Handelsnamen	Markteinführung	HWZ (h)	Bioverfügbarkeit (%)	Einfluß von Nahrung	Eiweiß-Bindung (%)	Tagesdosis (mg)	TTK (DM) bei Tagesdosis (mg)	Ausscheidung renal (%)
Omeprazol	Antra, Antra MUPS, Generika	11.1989	0,66	50	nein	90–95	20(–40)	5,38 (20) ca. 3,93 (20)	80
Lansoprazol	Agopton, Lanzor	06.1993	1,5	80	ja	97	(15–)30	5,38 (30)	32
Pantoprazol	Rifun, Pantozol	09.1994	1	77	nein	98	40	5,38 (40)	80
Rabeprazol	Pariet	11.1998	1	52	nein	97	20	4,73 (20)	35

## Anmerkungen:

- Antra wird seit Ende 1998 vom Hersteller in neuer Galenik präsentiert (MUPS: multiple unit pellet system) und als Innovation beworben. Eindeutige Belege einer klinischen Überlegenheit von Antra MUPS wurden bislang nicht vorgelegt.
- Zur *H. pylori*-Eradikation liegen die meisten Daten für Omeprazol und Pantoprazol vor.
- $H_2$ -Antagonisten (z. B. Ranitidin) haben deutlich niedrigere Tagestherapiekosten (ca. 40–80%); TTK (300 mg) zwischen ca. DM 1,10 und DM 3,00. Unter Protonenpumpenblocker-Therapie aber offenbar schnellere Schmerzbesitzigung und schnellere Abheilung.

Dr. rer. nat. Stephan Grossmann, Darmstadt

Stand: Juni 1999

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – vorbeugen, erkennen, behandeln

### Blutungsneigung unter neueren Antidepressiva (SSRI)

Aufgrund ihrer guten allgemeinen Verträglichkeit werden sog. Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) zunehmend häufiger eingesetzt. Dabei sollte der Arzt wissen, daß es in Einzelfällen unter der Kombination mit Antikoagulanzen, aber auch unter Monotherapie zu Störungen der Blutgerinnung kommen kann. Immerhin sind die Indikationen für eine gleichzeitige Therapie mit Antidepressiva und Antikoagulanzen gar nicht so selten zu stellen, da auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. Herzinfarkt und Hirninsult, bekanntermaßen häufig Depressionen folgen. Für diese Patienten stellen unter Umständen SSRI die bessere Therapieoption als konventionelle, trizyklische Antidepressiva dar; letztere sind mit dem Risiko von Hypotonien belastet, die es bei diesen Patienten in der Regel zu vermeiden gilt.

Unter SSRI sind Blutungen beschrieben, die von flächigen oder petechialen Hauteinblutungen über Nasenbluten bis

hin zu Blutungen des Magen-Darm-Traktes reichten (auch ein Fall einer letal verlaufenden subduralen Blutung existiert in der Literatur). Die Gerinnungsparameter müssen dabei nicht notwendigerweise verändert sein. Diese Störungen treten wohl vor allem unter Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®), aber auch unter Fluoxetin (z. B. Fluctin®) und Fluvoxamin (Fevarin®) auf, seltener scheinen sie unter Citalopram (Cipramil®, Sepram®), Nefazodon (Nefadar®) oder Sertralin (Gladem®, Zoloft®) zu sein.

Pathophysiologisch kann die erhöhte Blutungsneigung über mehrere Mechanismen zustande kommen, z. B.:

- im Fall einer Kombination mit Antikoagulanzen vom Typ der Kumarine wie Warfarin (Coumadin®) oder Phenprocoumon (Marcumar®) durch Interaktion mit dem Cytochrom P450-System (u. a. CYP3A4), wobei SSRI den Abbau der Antikoagulanzen hemmen, was ebenfalls die Blutungsneigung verstärken kann;

- durch eine verminderte Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten als Folge der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, die sich nicht nur an Neuronen, sondern auch am Thrombozyten abspielt;
- durch die Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch SSRI.

Dr. med. Julia Stingl

Prof. Dr. med. Lutz G. Schmidt

Psychiatrische Klinik und Poliklinik  
der Freien Universität Berlin  
Eschenallee 3  
14050 Berlin

## FAZIT

Keine Kombination von Paroxetin mit Antikoagulanzen wie Warfarin oder Phenprocoumon.

Bei der Kombination von Antikoagulanzen mit anderen SSRI sollten häufigere Kontrollen des Quickwertes, heute des INR-(International Normalized Ratio-)wertes erfolgen. Empfohlen wird dabei eine Kontrolle 2–3 Tage nach jeder Dosisänderung, im weiteren dann alle 3–4 Tage für mindestens 2–3 Wochen, bis sich die INR-Werte stabilisiert haben.

# Hypoglykämische Zustände unter ACE-Hemmern

A. D. Morris *et al.* (1) berichten, daß in einer in Schottland an 6649 Diabetikern durchgeführten Studie vereinzelt Hypoglykämien beobachtet wurden. 64 Patienten aus dieser Studie wurden wegen schwerer hypoglykämischer Zustände hospitalisiert. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen bereits wegen derartiger Störungen im Krankenhaus lagen oder solche, die Antidiabetika überdosiert hatten.

Die Risikofaktoren wie eine vorangegangene Einnahme von ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern, Calciumantagonisten, der Diabetes-Typ, HbA<sub>1c</sub>, Höhe des Serumkreatinins, eine Diuretika-einnahme und die Erkrankungsdauer wurden bestimmt. Gezielt gesucht wurde nach einem Zusammenhang zwischen der Krankenhauseinweisung und der Einnahme von ACE-Hemmern. Für jeden eingewiesenen Patienten wurden 7 Kontrollpatienten ausgewählt.

Von den ACE-Hemmer einnehmenden Diabetikern mußten 7 Patienten (11 %) wegen einer Hypoglykämie stationär behandelt werden, von den Kontrollpatienten 19 (4 %). Dieser signifikante Unterschied ( $P = 0,023$ ) geht mit einer Odds-Ratio von 3,2 (95 % CI 1,2–8,3)

einher. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern erhöhten weder Betablocker noch Calciumantagonisten das Risiko einer Hospitalisierung infolge einer Hypoglykämie. Die Behandlung mit Insulin scheint das Hypoglykämie-Risiko zu erhöhen, wobei eine intensive Überwachung der Krankenhauspatienten das Aufdecken dieses Zusammenhangs begünstigte.

Mehrere Publikationen aus dem internationalen Schrifttum kommen zu dem Ergebnis, daß ACE-Hemmer (insbes. Captopril und Enalapril) über die Zunahme des Kininspiegels zu einer erhöhten Empfindlichkeit auf Insulin führen, weil durch den vasodilatierenden Effekt der Kinine die Durchblutung der Muskulatur und die Glukoseaufnahme in die Muskulatur gefördert werden (vgl. 2).

## Literatur

1. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD *et al.*: ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside,

Scotland. Medicines Monitoring Unit. Diabetes Care 20: 1363–1367 (1997)

2. Girardin E, Raccach D: Interaction between converting enzyme inhibitors and hypoglycemic sulfonamides or insulin. Presse Med 28: 1914–1923 (1998)
3. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older patients using insulin or sulfonylureas. JAMA 278: 40–43 (1997)

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

## FAZIT

ACE-Hemmer scheinen bei Diabetikern ein Hypoglykämie-Risiko darzustellen. Eine vergleichbare Gefahr liegt bei anderen Antihypertensiva nicht vor. Enge Glukosekontrollen und eine genaue Aufklärung der Patienten sind erforderlich.

## Warn-Signale

Amerikanische Autoren berichten über die Entwicklung eines **Diabetes mellitus** unter der Behandlung mit den atypischen Neuroleptika **Olanzapin** (2 Fälle) und **Clozapin** (4 Fälle). Bei der Mehrzahl der Patienten lag eine Fettsucht als prädisponierender Faktor vor. Die Autoren verweisen auch auf ähnliche bereits publizierte Fälle. Es erscheint angeraten, unter der Behandlung mit den genannten atypischen Neuroleptika Blut- und Harnzucker zu kontrollieren.

## Literatur

- Wirshing DA *et al.*: Novel antipsychotics and new onset diabetes. Biol Psychiatry 44: 778 (1998)

Es wird über einen 20jährigen Patienten berichtet, der sechs Tage nach der Einnahme von **Ecstasy** eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (**TTP**)

entwickelte. Es kam zu einem Multiorganversagen, doch konnte der Patient durch hohe Cortison-Gaben (1 g täglich) und Plasma-Austausch gerettet werden. Die Autoren weisen darauf hin, daß Fälle von TTP auch bei Cocain und Amphetamin berichtet wurden.

## Literatur

- Schirren CA *et al.*: Thrombotic thrombocytopenic purpura after ecstasy-induced acute liver failure. Ann Int Med 130: 163 (1999) HÖ

# Inhalative Glucocorticoide bei Diabetes

Bei sachgemäßer Anwendung von Fluticason-haltigen Aerosolen (z.B. Atemur®, Flutide®) ist in der Regel nicht mit systemischen Corticoidwirkungen zu rechnen. Bei *hoher Dosierung* von  $\geq 1.000 \mu\text{g/Tag}$  kommen aber besonders bei längerer Therapiedauer Suppressionen der Nebennierenrindenfunktion, Anstieg der Blutglukose und Glukosurie

vor. Letztere scheint nicht nur Folge der Hyperglykämie, sondern auch einer Absenkung der Nierenschwelle für Glukose zu sein. Wenn Diabetiker oder Diabetes-gefährdete Personen, z.B. bei metabolischem Syndrom, mit Fluticason-haltigen Aerosolen behandelt werden müssen, sollte spätestens nach 2wöchiger Therapiedauer der Glukose-

stoffwechsel kontrolliert und ggf. eine Diabetes-Therapie eingeleitet oder angepaßt werden.

## Literatur

Faul JL et al.: High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ* 317: 1491 (1998)

Prof. Dr. med. F. A. Gries, Düsseldorf

## Neue Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Clopidogrel

#### Indikation

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) ist angezeigt zur Verminderung arteriosklerotischer Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Embolie) bei Patienten mit bekannter symptomatischer Arteriosklerose, definiert durch einen ischämiebedingten Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend), Myokardinfarkt (bis 35 Tage zurückliegend) oder nachgewiesene pAVK (Stadium III oder IV).

#### Wirkungen

Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozytenaggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche. Dadurch wird die Bindung von Fibrinogen an die Plättchenoberfläche unterdrückt. Der Glykoprotein-Rezeptor (GP IIb/IIIa-Rezeptor) ist nicht in die Clopidogrelwirkung involviert [2, 3].

#### Wirksamkeit

Obwohl in mehreren kleineren Studien die Wirksamkeit von Clopidogrel (Clop) bereits nachgewiesen wurde, ist der therapeutische Vergleich mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der CAPRIE-Studie [4] an 19.185 Patienten über einen Zeitraum von knapp 2 Jahren mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Prozessen von besonderem Gewicht. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Tagesdosen von 75 mg Clop mit 325 mg ASS. Endpunk-

te waren tödliche oder nicht-tödlich endende Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Tödliche Ereignisse traten bei 32,8 (Clop) vs. 31,4 % (ASS) der Behandelten auf. Ischämische Ereignisse traten insgesamt bei 5,32 % (n = 9.599; Clop) vs. 5,83 % (n = 9.586; ASS) auf (p = 0,043). Damit verhinderte die Clopidogrelbehandlung 24 größere Ereignisse pro 1000 Patienten, während es unter ASS nur 19 Ereignisse waren [4]. Ohne Unterschied war die Gesamtmortalität in beiden Gruppen (3,05 bei Clop vs. 3,11 % bei ASS). Die Überlegenheit von Clopidogrel über ASS ließ sich bei der gesonderten Betrachtung bei Patienten mit pAVK nachweisen (3,71 bei Clop vs. 4,86 % bei ASS; p = 0,0028), nicht aber bei der Behandlung kardialer bzw. zerebraler Folgezustände.

Nach der derzeitigen Studienlage weist Clopidogrel gegenüber Ticlopidin Vorteile auf, weil es in geringeren Dosen stärker wirksam ist und Neutropenien bzw. Leukozytenstürze weniger häufig auslöst (0,1 % bei Clop vs. 0,9 % bei Ticlopidin) [4].

#### Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

*Unerwünschte Wirkungen:* gelegentlich Blutungen (Magen-Darm, Unterhautgewebe, Nasenbluten, Hämaturie, Blutungen in die Konjunktiven), Neutropenien sehr selten (< 0,1% der bisher Behandelten), gastrointestinale Beschwerden

(Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, selten Obstipation) bei insgesamt 15 % der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten. Hautrötungen (und selten Hautausschläge) treten bei etwa 6 % der Patienten auf. Benommenheit, Schwindel und Parästhesien sind selten.

*Kontraindiziert* bei schweren Funktionsstörungen der Leber, akuten Blutungen (z.B. Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakranielle Blutungen). Die Gabe innerhalb der ersten Tage nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult, nach PTCA, Bypass-Operation und anderen operativen Eingriffen oder bei instabiler Angina pectoris ist zu unterlassen.

*Begleitbehandlung:* Bei Behandlung mit anderen Antikoagulanzen (Acetylsalicylsäure, Heparin, Hirudin, Kumarin-Antikoagulanzen), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten und deshalb gegebenenfalls auf die Einleitung der Clopidogrel-Behandlung zu verzichten.

#### Kosten

Clopidogrel ist in Form von N3-Packungen mit 84 Tabletten zu einen Preis von 469,59 DM (Stand: 15. 7. 1999) im Handel. Rechnet man mit Tagesdosen von 1 Tablette täglich, ergeben sich jährliche Behandlungskosten von 2.040,48 DM. Im Vergleich dazu kostet die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (Aspirin® 300 N) bei Verordnung von N3-Packun-

gen und bei Gabe von 300 mg täglich insgesamt 45,26 DM, was für Clopidogrel einem rund 45fach höheren Preis entspricht.

Aus diesem Grunde sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen, wobei in Langzeitstudien oder bei jahrelanger Erfahrung sich die Vorzüge des einen oder anderen Präparates noch relativieren können. In jedem Fall sollte die Verordnung von Ticlopidin – wenn es indiziert ist – durch Clopidogrel ersetzt werden, um die gefährlichen Neutropenien zu vermeiden. Clopidogrel ist eine Alternative zu Acetylsalicylsäure für die Langzeitanwendung als Thrombozytenaggregationshemmer, wobei die etwas bessere Wirksamkeit bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil anzuführen ist,

aber die erheblich höheren Kosten zu berücksichtigen sind.

### Literatur

1. Coukell AJ, Markham A: Clopidogrel. *Drugs* 54: 745–750 (1997)
2. Harker LA: Therapeutic inhibition of platelet function in stroke. *Cerebrovasc Dis* 8 (Suppl): 8–18 (1998)
3. Herbert JM, Frehel D, Vallee E et al.: Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 11: 180–198 (1993)
4. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329–1339 (1996) AkdA

## FAZIT

Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure – ausgenommen die gering überlegene Wirksamkeit bei peripher ausgelösten embolischen Ereignissen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit) – sollte nach wie vor Acetylsalicylsäure zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult im Sinne der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären die pAVK oder durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitserscheinungen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale.

## Die preisgünstige Verordnung

### Omeprazol

Laut Arzneiverordnungs-Report 1998 war der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (Antra®) 1997 Umsatzspitzenreiter aller Magen-Darm-Mittel. Für Omeprazol stehen seit Ablauf des Patentschutzes vor einigen Monaten aber nunmehr zahlreiche Generika zur Verfügung. Die aufgeführten Packungsgrößen spiegeln eine Auswahl wider.

Präparat	Packungspreis
<b>Omeprazol oral, 20 mg, 30 Stück, kein FB</b>	
Omeprazol 20 mg-1A Pharma Kaps.magensaftres.	58,80
Omebeta 20 Kaps.magensaftres.	58,86
Omeprazol 20 mg Kaps.magensaftres.	58,86
Omeprazol 20 v.ct Kaps.magensaftres.	58,86
Ome-Puren 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Omeprazol AZU 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Omeprazol dura 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Omeprazol Stada 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Omeprazol-ratiopharm 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Ulnor 20 mg Kaps.magensaftres.	58,90
Antra 20 Kaps.magensaftres. Opti Arznei	78,17
Antra 20 Kaps.magensaftres. AS Unicare	79,84
Antra 20 Kaps.magensaftres. Beragena	80,65
Antra 20 Kaps.magensaftres. Westen Pharma	80,68
Antra MUPS 20 mg Tabl.magensaftres. Astra	80,68
<b>Omeprazol oral, 20 mg, 30 Stück, kein FB</b>	
Omeprazol 20 mg-1A Pharma Kaps.magensaftres.	109,47
Omebeta 20 Kaps.magensaftres.	109,49
Omeprazol 20 mg Kaps.magensaftres.	109,49
Omeprazol 20 v.ct Kaps.magensaftres.	109,49
Ome-Puren 20 mg Kaps.magensaftres.	109,56
Omeprazol AZU 20 mg Kaps.magensaftres.	109,56
Omeprazol dura 20 mg Kaps.magensaftres.	109,56
Omeprazol-ratiopharm 20 mg Kaps.magensaftres.	109,56
Ulnor 20 mg Kaps.magensaftres.	109,56
Omeprazol Stada 20 mg Kaps.magensaftres.	109,60
Antra 20 Kaps.magensaftres. Opti Arznei	146,58
Losec Kaps.magensaftres. Kohl Pharma	146,74
Losec Kapseln MTK Pharma	146,74
Antra 20 Kaps.magensaftres. AS Unicare	149,76
Antra 20 Kaps.magensaftres. Eurim Pharm Arzneimittel.	149,76
Antra 20 Kaps.magensaftres. Beragena	151,30
Antra 20 Kaps.magensaftres. Westen Pharma	151,30
Antra MUPS 20 mg Tabl.magensaftres. Astra	151,30

Quelle: ABDA-Datenbank (Stand 15. 7. 1999); alle Preisangaben in DM

# Kostenanalyse einer antihypertensiven Therapie

Bei der Auswahl eines Antihypertensivums spielt eine Vielzahl von Aspekten eine Rolle. Die Arzneimittelkommission ist in ihren „Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie“ ausführlich auf dieses Problem eingegangen.

Nachfolgend sollen unter den sinnvollen Therapieansätzen **allein finanzielle Aspekte** berücksichtigt werden. Da die „Rote Liste“ 1999 insgesamt 165 Antihypertonika aufführt, kann hier nur eine Auswahl dargestellt werden.

In der Grafik sind die Tagestherapiekosten einiger ausgewählter Antihypertonika dargestellt. Innerhalb einer Substanzgruppe wurden jeweils eine teure und eine preiswerte Alternative ausgewählt.

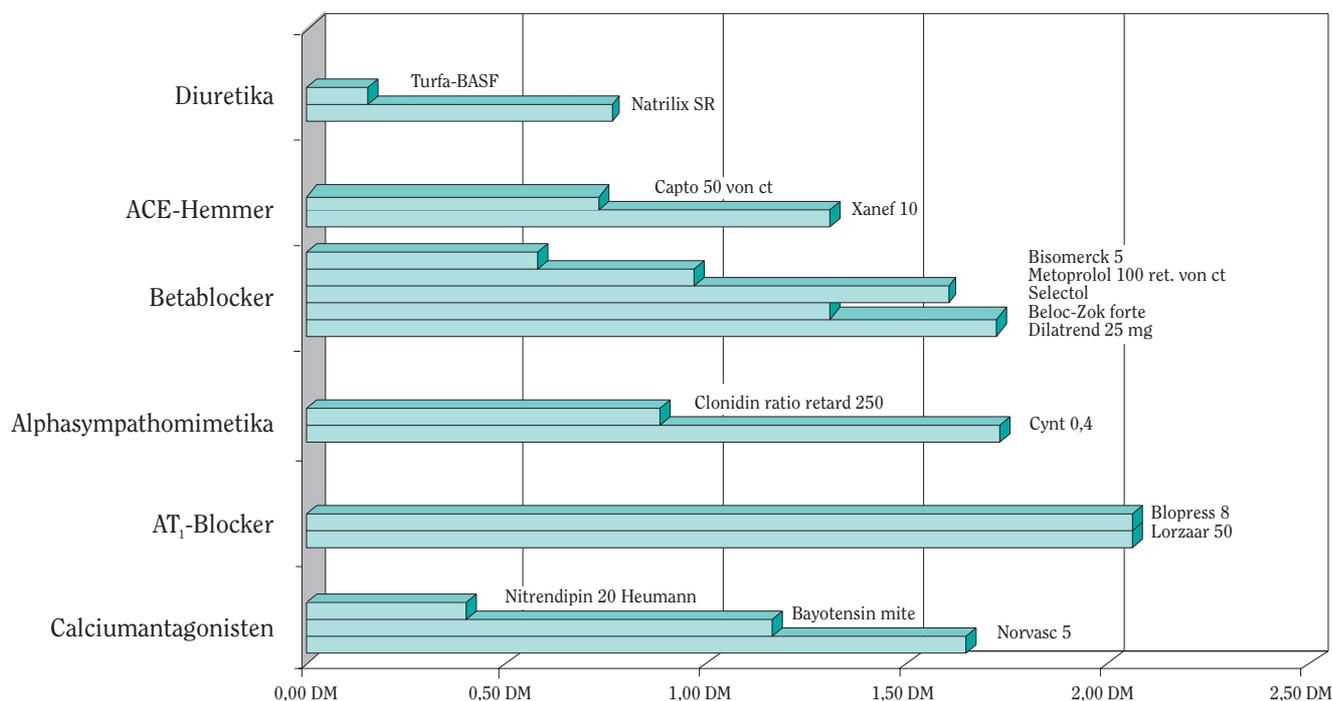
Es zeigt sich, daß die Behandlung mit dem Calciumantagonisten Bayotensin® (Nitrendipin; inzwischen aber auch als Generikum erhältlich) besonders teuer ist. Relativ teuer ist auch eine Therapie mit Moxonidin (z.B. Cynt®) und bestimmten ACE-Hemmern (Enalapril, z.B. Xanef®). Eine ACE-Hemmer-Therapie kann aber auch offenbar preiswerter erfolgen (Captopril, z.B. Capto 50 von ct). Sehr niedrig im Preis ist die Behandlung mit einem Betablocker (Bisoprolol, z.B. Bisomerck®). Besonders günstig ist eine Therapie mit Diuretika. Hier bleibt noch darauf hinzuweisen, daß im Sinne der Evidence-based Medicine die Behandlung mit Betarezeptorenblockern und Diuretika besonders gut ausgewiesen ist (vgl. Therapieempfehlungen „Arterielle Hypertonie“ der AkdÄ).

Zur vorliegenden Grafik muß noch einmal betont werden, daß

1. jeweils nur eine Monotherapie in einer vom Hersteller empfohlenen oder bei uns bewährten sehr niedrigen Dosierung aufgeführt ist,
2. wir uns bemüht haben, aus jeder Klasse der Antihypertensiva mindestens zwei Präparate als Beispiele zu nennen,
3. selbstverständlich der Preis nicht das einzige Kriterium sein kann, nach dem eine solche Therapie ausgerichtet werden muß.

*Dr. med. M. Zieschang  
Prof. Dr. med. D. Höffler  
Klinikum Darmstadt  
Medizinische Klinik III  
Grafenstraße 9  
64283 Darmstadt*

## Tagestherapiekosten ausgewählter Antihypertonika



Stand: Juni 1999

## Öffentlichkeitsarbeit der Firma Organon GmbH

In einer Pressemeldung vom 1. März 1999 bewirbt die Firma Organon GmbH ihr neues synthetisches Sexualhormon Liviella® (Tibolon). Danach muß es sich bei Liviella® um ein „wahres Wundermittel“ handeln.

Unter anderem heißt es, daß Liviella® für die Mehrzahl der Frauen eine spürbare Steigerung der Lebensqualität in der Postmenopause bedeute: Libido und Sexualeben werden intensiviert, die Stimmung positiv beeinflusst, der Knochenstoffwechsel verbessert etc. Zu Nebenwirkungen wird u.a. ausgeführt, daß gegenüber herkömmlichen Hormonersatztherapien keine Blutungen

vorkommen. Liviella® sei gut verträglich und die von der konventionellen Therapie bekannten Nebenwirkungen wie Brustspannen, Übelkeit, migräneartige Kopfschmerzen und Hautprobleme träten praktisch nicht auf.

Abschließend heißt es in der Pressemitteilung: „Somit ist Liviella® nicht einfach nur eine Alternative zur herkömmlichen Hormonersatztherapie, sondern eröffnet eine neue Dimension bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden. Nach vielen Innovationen, die in letzter Zeit hauptsächlich dem männlichen Teil der Bevölkerung zugute kamen, sind nun wieder die

*Frauen an der Reihe. Mit Liviella® partizipieren sie an den enormen Fortschritten der Medizin und Pharmazie!“*

Anhand der offiziellen Fachinformation zu Liviella® läßt sich der Inhalt der Pressemitteilung kaum nachvollziehen, insbesondere nicht hinsichtlich möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Wir halten es für fatal, wenn durch überzogene Versprechungen bezüglich der Wirksamkeit einerseits und Verharmlosung des UAW-Risikos andererseits bei Patientinnen falsche Erwartungen geweckt werden. Erst der langjährige Einsatz in der medizinischen Praxis wird den Nutzen dieses Medikamentes zeigen. Die AkdÄ wird in jedem Falle sehr kritisch die Erfahrungen der Ärzteschaft, insbesondere zu UAW, registrieren und analysieren. **KHM**

## Anwendungsbeobachtungen: Arzneimittelkommission fordert Qualitätsstandard

Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind in den letzten Jahren vermehrt ins Gerate geraten, sei es wegen ihrer konkreten Durchführung und Methodik oder weil sie z.T. als bloße Marketingaktivität mißbraucht wurden. Wenngleich die Qualität der AWB unstrittig verbesserungsbedürftig ist, erscheint dieses Instrument andererseits doch zu wertvoll, um es insgesamt zu verwerfen. Denn im Unterschied zu klinischen Studien bietet die AWB die Möglichkeit, Arzneimittel im routinemäßigen Einsatz zu erforschen. Aufgrund der hohen Patientenzahlen erlaubt die AWB zudem, seltene Nebenwirkungen aufzudecken, die in der klinischen Prüfung kaum zu erfassen sind, und dient damit auch der Arzneimittelsicherheit.

Um diesem Stellenwert gerecht zu werden und in Ermangelung rechtlich verbindlicher Kriterien, fordert die Arz-

neimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), daß bei AWB angemessene wissenschaftliche und organisatorische Rahmenbedingungen eingehalten werden. Auf der letztjährigen Herbsttagung der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e.V. (FÄPI; seit März 1999: Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V. – DGPM) konkretisierte der AkdÄ-Geschäftsführer Dr. Karl-Heinz Munter (Köln) die Forderungen der AkdÄ wie folgt.

### Worauf ist zu achten?

Nicht nur das wissenschaftliche Studienziel soll dem teilnehmenden Arzt klar dargelegt werden, sondern auch der Beobachtungsplan und der Dokumentationsbogen müssen ausreichend erläutert werden. Zu fordern ist zudem eine eingehende Information über das Arz-

neimittel, dessen Zulassung in der anstehenden Indikation und eventuell bestehende Einschränkungen in der Verordnungsfähigkeit.

### Kriterien für UAW-Verdacht nötig

Aus dem mit Nummer und Datum versehenen Beobachtungsplan müssen Fragestellung und Verfahrensweise sowie die verantwortlichen Personen hervorgehen. Ferner müssen die Kriterien für einen Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) angegeben sein. Eine biometrische Auswertung muß von vornherein festliegen. Auf den Dokumentationsbögen (CRF = case report form), die paginiert und fortlaufend numeriert sein müssen, werden Behandlung, Untersuchungsmethoden, Dosierung und Applikationsweise von Arzneimitteln sowie Behandlungserfolg, Therapieabbruch und ggf. unerwünschte Ereignisse angegeben. Die Patientendaten werden anonymisiert, allerdings mit der Möglichkeit der Re-Identifikation durch den behandelnden Arzt.

## Nebenwirkungen stets auch an die AkdÄ melden

Der Arzt soll im Rahmen der Anwendungsbeobachtung aufgetretene Nebenwirkungen auf jeden Fall der AkdÄ mitteilen, zumal es sich hierbei um den routinemäßigen Einsatz eines Arzneimittels gemäß § 6 der Muster-Berufsordnung handelt.

## Patienten informieren

Der teilnehmende Arzt soll die Möglichkeit erhalten, bei seiner Ethikkommission Rat zu suchen. Dies ist nach Ansicht von *Munter* auch deshalb erforderlich, weil bei der AWB weitreichende personenbezogene Daten gesammelt und, wenn auch anonymisiert, weitergegeben werden. Der Arzt muß seinerseits ein intensives Aufklärungsgespräch mit den Patienten führen.

## Publikation der Ergebnisse obligatorisch

Ein detaillierter Abschlußbericht ist für jede AWB zu fordern. Die Ergebnisse sollen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der zuständigen Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) vorgelegt sowie veröffentlicht werden.

## AWB darf kein Kontrollinstrument werden

Im Gegensatz zum BfArM ist die AkdÄ nicht der Ansicht, daß aus Anwendungsbeobachtungen auch Erkenntnisse zu Verordnungsverhalten, Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung von Zulassungsaufgaben usw. im Rahmen der routinemäßigen Anwendung gewonnen werden sollten, weil dies Aufgabe der ärztlichen Selbstverwaltung ist und die AWB sonst zu einem Kontrollinstrument ärztlichen Handelns geraten würde.

Die AkdÄ wird Ärzteschaft und Patienten in Zukunft auf unseriöses Gebaren in Zusammenhang mit Anwendungsbeobachtungen aufmerksam machen, so *Munter*.

*Dr. rer. nat. Klaus A. Schmidt, Köln*

# Werbeaktion der Firma Knoll AG

In einer bemerkenswerten Marketingaktion hat die Firma Knoll AG für ihren neuen Appetitzügler Reductil® (Silbutramin) geworben. Sie nutzte Kundenadressen eines Versandhauses, bei denen bestimmte Kunden Kleidung der Konfektionsgröße XXL bestellt hatten. An diese wurde gezielt Informationsmaterial zu Reductil® verschickt mit der Bitte, dieses Mittel bei ihren behandelnden Ärzten einzufordern.

Die Firma scheint sich wenig um die Regularien im Rahmen des Heilmittelwerbegesetzes zu kümmern. Wir begrüßen ausdrücklich, daß das „Arzneitelegramm“ Strafanzeige gegen die Firma Knoll gestellt hat. Solchem Gebaren kann man nur mit Rechtsmitteln begegnen.

Man muß sich fragen, was in den Köpfen der Marketingverantwortlichen bei der Firma Knoll vor sich geht. Sie müssen sich doch klar sein, daß derartige Aktivitäten den ganzen Berufsstand der Ärzteschaft gegen diese Firma aufbringen

## Reisediarrhoe

Die Reisediarrhoe ist die häufigste Erkrankung bei Fernreisenden. In aller Regel heilt sie folgenlos ohne spezifische Therapie aus. Das Risiko zu erkranken ist um so geringer, je größer der Hygienestandard ist. Eine Reisediarrhoe kann durch eine Vielzahl von Erregern ausgelöst werden; die häufigsten Keime scheinen jedoch enterotoxinbildende *E. coli* zu sein. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage. Die Erkrankung beginnt demgemäß auch am häufigsten am dritten Tag des Auslandsaufenthaltes. Die Symptome (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) halten etwa 3–4 Tage an. Eine Diagnostik sollte nur bei einer Dauer der Symptome über 5 Tage, Fieber oder blutigen Stühlen erfolgen.

Die Therapie besteht in Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Eine symptomatische Therapie mit Loperamid für höch-

stens 48 Stunden kann empfohlen werden. Bei fieberhaften Verläufen ohne Möglichkeiten der weiteren Diagnostik ist die empirische Therapie mit einem Gyrasehemmer möglich.

Prophylaktische Maßnahmen bestehen in der Meidung von Eiswürfeln, ungekochtem Wasser, nicht schälbarem Obst, nicht gut durchgekochter Speisen. Eine generelle Antibiotikaprophylaxe kann nicht empfohlen werden.

Uns überrascht nicht, daß diese fragwürdige Aktion von der Firma Knoll kommt. Vor einigen Jahren hatte dieselbe Firma gegenüber der AkdÄ eine Verfügung erwirkt, die es der Kommission unmöglich machte, ein Stufenplanverfahren zu Cordichin® zu publizieren.

Wir wundern uns, daß der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA), dessen Mitglied die Firma Knoll ist, sich bislang nicht von diesem skandalösen Marketinggebaren distanziert hat.

**KHM**

## Literatur

Weinke T, Guthoff W, Liesenfeld O: Reisediarrhoe. Dtsch Med Wschr 123: 553–536 (1998)

*Dr. med. M. Zieschang, Darmstadt*

# Helfen Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI bei chronischem Schmerz?

In der vorliegenden Medline-Analyse von Jung et al. (1) wurden 19 aussagekräftige Studien berücksichtigt. Von diesen betrafen 10 die Prophylaxe von Kopfschmerzen inkl. Migräne, 3 die diabetische Neuropathie, 3 die Fibromyalgie und 3 gemischte chronische Schmerzzustände organischer oder psychogener Genese (inkl. Rückenschmerzen, Arthritis, Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis).

Lediglich eine Studie zum Spannungskopfschmerz war im Vergleich zu Placebo positiv. Propranolol war in der Migräneprophylaxe signifikant besser als selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Die Ergebnisse zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie ergaben nur in einer Studie, gegen die methodische Einwände erhoben werden können, eine Schmerzreduktion unter SSRI. Auch bei Fibromyalgiepatienten zeigte nur eine Studie einen Vorteil der SSRI gegenüber Placebo, wobei trizyklische Antidepressiva (TCA) genauso effektiv waren. Die 3 Studien zu gemischten Schmerzsyndromen zeigten zwar alle eine Verbesserung der Schmerzproblematik, haben aber ebenfalls methodische Mängel.

Die Unterscheidung der einzelnen Gruppen entsprechend ihrer Begleitdepression ergab ebenfalls kein einheitliches Bild. In insgesamt 8 Studien war die Veränderung der depressiven Stimmungslage überhaupt nicht Teil des Studienprotokolls. Auch der Vergleich von SSRI und TCA muß in der vorliegenden Übersicht als problematisch angesehen werden. In einigen Studien war die Dosierung nicht äquipotent, und nur bei den SSRI kam eine ausreichend hohe antidepressive Dosierung zum Einsatz.

Andere Übersichtsarbeiten über den analgetischen Effekt von Antidepressiva lassen vermuten, daß trizyklische Antidepressiva mit Hemmung der Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme den größten analgetischen Effekt auf-

weisen, wobei von einigen Autoren die Hemmung der Noradrenalin Aufnahme als wesentlicher Faktor für die Schmerzreduktion bei der diabetischen und postzosterischen Neuropathie angesehen wird.

So verlockend – aus der Perspektive der Verträglichkeit – der Ersatz der TCA durch die SSRI wäre, so kann dies doch aufgrund der heutigen Datenlage nicht empfohlen werden. Dies zeigte auch eine aufwendig angelegte Metaanalyse zur Therapie chronischer Schmerzen mittels Antidepressiva von Feuerstein (2). Solange also im Bereich der Schmerztherapie keine wissenschaftlich fundierten Vorteile der SSRI gegenüber den TCA vorliegen, sollte uns der Trend zum Neuen nicht vorschnell vom Bewährten abbringen.

**TCA:** z.B. Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, u. a.  
**SSRI:** z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, u. a.

## Literatur

1. Jung AC, Staiger T, Sullivan M: The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 12: 384-389 (1997)

2. Feuerstein TJ: Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* 11: 213-226 (1997)

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen, 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis* (1999)

*Prof. Dr. med. M. Zenz*

*Dr. med. S. Junger*

*Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie Bergmannsheil  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum*

## FAZIT

Angesichts der Überlegenheit von trizyklischen Antidepressiva gegenüber SSRI in einigen Studien sowie der auch sonst hinreichend dokumentierten Effektivität dieser Substanzgruppe bei der Behandlung einer Vielzahl von chronischen Schmerzsyndromen müssen TCA weiterhin den SSRI im Rahmen der Schmerztherapie vorgezogen werden. Bei jeder Studienplanung und auch bei der Therapie des Einzelfalles muß berücksichtigt werden, daß chronischer Schmerz und Depression eng miteinander verknüpft sein können.

# Albumin für Intensivpatienten?

Schon aus ökonomischen Gründen ist die Anwendung von Humanalbumin-Präparaten in der Intensivmedizin in den letzten Jahren erheblich zurückgegangen. Vor allem in der pädiatrischen Intensivmedizin und der Neonatologie kommt Albumin aber noch ein hoher Stellenwert zu, und viele Intensivmediziner betrachten Humanalbumin auch heute noch als absolut physiologischen Stoff, der sich als Therapeutikum besser eignet als synthetische Kolloide oder Vollelektrolytlösungen.

Im *British Medical Journal* (1) wurden die Resultate einer Metaanalyse über die

Wirkung von Humanalbumin bei Intensivpatienten auf die Mortalität veröffentlicht. Die Metaanalyse berücksichtigte 30 randomisierte kontrollierte Studien, die 1419 Patienten umfaßten. Die Resultate der Studie sind erschreckend: Bei jeder Kategorie von Patienten war die Mortalität in der Albumin-behandelten Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. Bei Hypovolämie war das Risiko 1,46fach, bei Verbrennungen 2,49fach und bei Hypalbuminämie 1,69fach erhöht. Die Daten ergeben gepoolt ein 1,68faches Risiko bei Albumingabe. Pro 100 Albumin-behandelte Patienten wird mit sechs zusätzlichen Todesfällen im

Vergleich zu einer Kontrollgruppe gerechnet.

In einem Editorial zu diesem bemerkenswerten Artikel stellt *Berger* (2) die Hypothese vor, daß das Gefäßbett von Intensivpatienten Protein verliert und daß dadurch die Albumingabe eher Probleme schafft als löst. *Offringa* (3) stellt dem als weitere Schädigungsmechanismen die kardiale Dekompensation durch zu rasche Volumenzunahme, die Störung der Gerinnungsfunktionen durch Blutverdünnung und die Störung der Natrium- und Wasserausscheidung bei Schockpatienten zur Seite. Dieser Autor weist jedoch darauf hin, daß statistische Aussagen den Blick dafür trüben können, daß Albumin in Einzelfällen

durchaus nützlich sein kann und daß die Alternativen – synthetische Kolloide oder Vollelektrolytlösungen – durchaus nicht ohne eigene Probleme sind.

### Literatur

1. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 317: 235–240 (1998)
2. Berger A: Why albumin may not work. *Brit Med J* 317: 240 (1998)
3. Offringa M: Excess mortality after human albumin administration in

critically ill patients. *Brit Med J* 317: 223–224 (1998)

*Prof. Dr. med. Volker Hempel*  
*Klinikum Konstanz*  
*Abt. Anästhesie, Wiederbelebung*  
*und Zentrallabor*  
*Luisenstraße 7*  
*78464 Konstanz*

### FAZIT

Aus der Studie muß ein extrem kritischer Umgang mit Albuminpräparaten in der Intensivmedizin abgeleitet werden, wie er ja bereits aus Kostengründen geboten ist.

## Famciclovir wirksam in der Unterdrückung eines rezidivierenden Herpes genitalis

Famciclovir (Famvir® und Famvir® Zoster) hemmt selektiv die virale Replikation in Herpesvirus-infizierten Zellen und ist seit einigen Jahren zur Behandlung von Herpes genitalis und zoster zugelassen. Der wesentliche Vorteil zur „Vorläufersubstanz“ Aciclovir ist die deutlich bessere orale Bioverfügbarkeit.

Eine bedarfsweise Behandlung des Herpes genitalis ist mit Aciclovir, Famciclovir oder Valaciclovir möglich, kann aber oft nur den Verlauf abschwächen. Es ist bisher unmöglich, die latente Virusinfektion zu eliminieren. Bei rezidivierendem Verlauf bietet sich als therapeutischer Ansatz die Prophylaxe an. Deren Wirksamkeit ist mit Aciclovir belegt. Auch für Famciclovir sind bereits positive Untersuchungen publiziert. So konnte gezeigt werden, daß 2mal 250 mg pro Tag die Rezidivhäufigkeit deutlich senken (90% Reduktion), wohingegen 1mal 500 mg nicht so effektiv sind (60–70% Reduktion).

In der Arbeit von *Diaz-Mitoma* (1) wurde nun in einer placebokontrollierten ran-

domisierten Multicenter-Doppelblindstudie Famciclovir in den Dosierungen 2mal 250 mg, 3mal 125 mg und 3mal 250 mg über ein Jahr geprüft. Es wurden 455 Patienten untersucht, die in der Vergangenheit über mindestens 6 Episoden pro Jahr berichteten. Dabei zeigte sich eine eindeutige etwa gleich gute Wirksamkeit in allen drei Gruppen. So waren nach 6 Monaten 80% (Placebo: 27%) und nach 12 Monaten 75% (Placebo: 22%) der behandelten Patienten ohne Rezidiv. Der Median bei den behandelten Patienten betrug 11 Monate Rezidivfreiheit. Wesentliche Nebenwirkungen traten im Beobachtungszeitraum nicht auf. Insgesamt wird die Dosierung von 2mal 250 mg Famciclovir zur Rezidivprophylaxe (Tagestherapiekosten: ca. DM 42) bei rezidivierendem Herpes genitalis empfohlen.

Über die Prophylaxe gibt es mit Aciclovir die größten Erfahrungen. Ob Famciclovir Vorteile bringt, muß ein direkter Vergleich zeigen. Famciclovir scheint aber durchaus eine Therapiealternative zu sein. Eine Selektion resistenter

Mutanten im Rahmen einer prophylaktischen Langzeitgabe scheint derzeit kein wesentliches Problem zu sein, zumindest bei immunkompetenten Patienten. Man sollte jedoch gerade dieses Problem sehr aufmerksam verfolgen. Nicht zuletzt müssen auch die Kosten einer solchen Langzeittherapie bedacht werden.

### Literatur

*Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL: Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. JAMA* 280: 887–892 (1998)

*Dr. med. A. Ritzkowsky*  
*Medizinische Einrichtungen*  
*der Universitäts-Klinik und Poliklinik*  
*für Dermatologie*  
*Joseph-Stelzmann-Straße 9*  
*50931 Köln*

### FAZIT

Famciclovir ist eine neue Therapiealternative bei häufig und schwer rezidivierendem Herpes genitalis. Ob Famciclovir Vorteile gegenüber Aciclovir hat, muß der direkte Vergleich zeigen.

## Wozu teure Retard-Präparate?

Wenn ein Wirkstoff patentfrei wird und als Generikum angeboten werden kann, bemüht sich die pharmazeutische Industrie oft, durch die „Besonderheit“ gale-nisch veränderter Formen doch noch einen hohen Preis zu erzielen. Wir hatten hierfür als Beispiele Cardular® PP 4 mg und Diblocin® PP 4 mg angeführt (siehe AVP 3/1998, Seite 14): eine an sich schon sehr langwirksame Substanz wie Doxazosin wird hier noch retardiert, womit keinerlei Fortschritt erzielt wird. Ähnliche Beispiele gibt es bei Beta-blockern. Metoprolol mit einer Halb-

wertszeit von 3 bis 4 Stunden wird retardiert und für 0,60 bis 1,31 DM pro Retardkapsel verkauft (z.B. Beloc-Zok®). Der Betablocker Bisoprolol mit einer Halbwertszeit von 10 bis 12 Stunden (z.B. Bisomerck®, Concor® 5) ist aber mit einer hohen Tagesdosis von 5 mg für 0,58 DM zu erhalten.

Da alle Retardkapseln ihre Substanz im Dünndarm freigeben, die Dünndarm-passage aber bei jedem Menschen zwischen 2 und 8 Stunden wechselt, ist die Freisetzung der Retardpräparate ohne-

hin eine recht variable Angelegenheit. Demgegenüber ist aber Bisoprolol mit einer Bioverfügbarkeit von 80 bis 90 % in seiner Resorption sicher und gleich-mäßig. Man zahlt also somit für das schlechtere Wirkprinzip der Retardform einen höheren Preis. HÖ

### FAZIT

Wer eine effektive und preiswerte Therapie anstrebt, sollte Notwendigkeit und Kosten von Retard-Präparaten kritisch prüfen und an mögliche Alternativen mit längerer Halbwertszeit denken.

## Gabapentin bei diabetischer Polyneuropathie

Die diabetische Neuropathie ist ein Prä-diktors der eingeschränkten Lebenser-wartung und durch vielfältige Be-schwerden eine Hauptursache der ver-minderten Lebensqualität. Die beste Prophylaxe und einzige Kausaltherapie ist eine normnahe Stoffwechseleinstel-lung, die einzige derzeit verfügbare pathogenetisch begründete Therapie die Behandlung mit  $\alpha$ -Liponsäure.

Wenn bei schmerzhafter peripherer Neuropathie der Behandlungserfolg ausbleibt, ist man auf symptomatische Maßnahmen angewiesen, z.B. trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Capsaicin, die aber mit erheblichen unerwünschten Wirkungen belastet sind und den eigentlichen Krankheits-

prozeß – im Gegensatz zur kausalen und pathogenetischen Therapie – nicht beeinflussen.

Neuerdings wird auch das Antikonvulsivum Gabapentin (Neurontin®) empfohlen, das allerdings zur Schmerztherapie nicht zugelassen ist. Es ist ähnlich wirksam wie die zuvor erwähnten Substanzen und nach Angaben der Hersteller mit ähnlich häufigen, z.T. schwerwie-genden unerwünschten Wirkungen belastet. Auch besteht der Verdacht, daß die Substanz selber möglicherweise eine Neuropathie verursachen kann (2). Eine amerikanische Arbeitsgruppe (1) prüfte die Substanz randomisiert doppelblind an 165 Patienten und kam zu dem Schluß, daß Schmerz und Schlaf-

störungen günstig zu beeinflussen seien. Sie fanden auch eine Verbesse-rung der Grundstimmung und der Lebensqualität.

Trotz dieser positiven Arbeit sollte Gabapentin nur in verzweifelten Fällen in Betracht gezogen werden. Es handelt sich dabei noch um eine experimentelle Therapie, die bis auf weiteres in die Hände eines Spezialisten gehört.

### Literatur

1. Backonja M et al.: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. JAMA 280: 1831–1836 (1998)
2. Gould HJ: Gabapentin induced poly-neuropathy. Pain 74: 341–343 (1998)

Prof. Dr. med. F. A. Gries, Düsseldorf

## Zunehmende Resistenz von uropathogenen Keimen in USA

Eine amerikanische Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit Keimen, die bei Frauen eine unkomplizierte Zystitis hervorgerufen hatten. Insgesamt wird über 4.342 Isolate berichtet im Zeitraum von 1992 bis 1996. Die isolierten Keime waren zu 86 % E. coli; andere Keime wie S. saprophyticus, Enterokokken usw. spielten eine untergeordnete Rolle (< 4 %).

Es fand sich primär eine Ampicillin- und Cephalothinresistenz von über 20 %, die sich im Beobachtungszeit-raum etwa verdoppelte. Die Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfametho-xazol und Trimethoprim allein (die sich übrigens praktisch nicht unterscheidet) stieg von 9 % (1992) auf 18 % (1996). Die Sensibilität gegenüber

Ciprofloxacin, Gentamicin und Nitro-furantoin veränderte sich im Beobach-tungszeitraum nicht. Die Autoren zweifeln, ob man heute noch als empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis Ampicillin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Trimethoprim allein empfehlen kann.

**Kommentar:** Zweifellos ist die Thera-pie mit *Fluorochinolonen* wie Cipro-floxacin hochwirksam. Sicher wird es – wie immer bei zunehmendem Einsatz

eines Antibiotikums – auch hier zu Resistenzen kommen. Wenn Fluorchinolone aber nur kurzzeitig gegeben werden (zwei, höchstens drei Dosen in Abständen von 12 h; bei dieser Indikation ausreichend), dürfte dies eine entscheidende Maßnahme

sein, um einer breiteren Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Die niedrige Resistenzquote gegenüber *Nitrofurantoin* empfiehlt dieses Mittel weiterhin zur sogenannten „Minimalprophylaxe“ (50 mg abends über einen längeren Zeitraum).

## Literatur:

Gupta K et al: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 281: 736–738 (1999) HÖ

## AkdÄ – In eigener Sache

### AkdÄ – Personalien

#### Professor Dr. med. Roland Gugler

geb. 14. 4. 1940 in Heidelberg, verheiratet seit 1968 mit Frauke Gugler, Kinder Garmyn und Inka.

Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft seit 1994. Direktor der 1. Medizinischen Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe, Schwerpunkt Gastroenterologie und Endokrinologie, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe. Tel. 0721/974-2700, Fax 0721/974-2709.

1959 Abitur, 1959 bis 1964 Medizinstudium in Heidelberg und Innsbruck, 1966 Promotion, 1967 bis 1968 Stabsarzt bei der Bundeswehr, 1968 bis 1970 Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Inst. für Klin. Biochemie Bonn, 1970 bis 1973 Assistent Med. Poliklinik Univ. Gießen, 1973 bis 1974 Stipendiat der Paul-Martini-Stiftung am Kansas University Medical Center USA, 1974 bis



1987 Med. Univ.-Klinik Bonn, 1975 Arzt für Innere Medizin, 1976 Habilitation und Oberarzt, 1978 Teilgebiet Gastroenterologie, seit 1979 apl. Professor, 1983 Arzt für Klinische Pharmakologie, seit 1988 Klinikum Karlsruhe.

Forschung: Steroidenzyme der mensch-

lichen Leber, Pharmakokinetik und Metabolismus von Ulkustherapeutika, Arzneimittelinteraktionen, Arzneimittel disposition bei portocavalem Shunt, Modellschubstanzen zur Quantifizierung der Leberfunktion.

Publikationen: Eine Monographie, sieben Buchbeiträge, ca. 175 wiss. Originalmitteilungen, 140 publ. Vorträge.

Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Dt. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Dt. Ges. für Pharmakologie und Toxikologie, British Society of Gastroenterology, American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Seit 1982 Mitglied der Zulassungskommission A des BGA (BfArM).

Hobbys: Chorgesang, lateinamerikanische Literatur, moderne Malerei, Reisen.

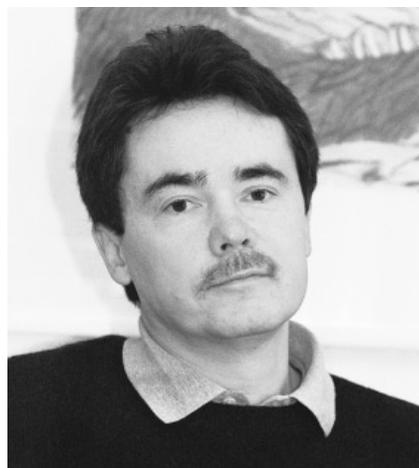
#### Dr. med. Hans Harjung

geb. 1954, verheiratet, 2 Kinder

Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft seit 1994.

Niedergelassener hausärztlicher Internist und onkologisch verantwortlicher Arzt seit 1992.

1979 Medizinisches Staatsexamen. Ab 1979 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Klinikums Darmstadt, 1986 Facharztanerkennung Innere Medizin. 1986–1991 Oberarzt an der Medizinischen Klinik V des Klinikums Darmstadt (Onkologie, Direktor Prof. Dr. med. Frit-



ze), seit 1992 niedergelassener Internist in Griesheim bei Darmstadt.

1980 Promotion zum Thema „Pharmakokinetik bei Lebererkrankungen“, mehrere Publikationen zu onkologischen Themen (Bisphosphonate, Antiemetika, kleinzelliges Bronchial-Ca), Mitautor des Buches „Differentialdiagnose in der Abdominalsonographie“ (Hippokrates-Verlag 1990), langjährige Lehrtätigkeit im Rahmen der Darmstädter Ultraschallseminare und für den Berufsverband Deutscher Internisten.

Sonstige Interessen: Theologie, Musik, Stereophonie.