

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informiert:

Neue Risikoinformation zu Ofloxacin (Tarivid®)

Das Bundesgesundheitsamt hat am 17. Dezember 1986 die folgende Änderung der Gebrauchsinformation für Ofloxacin (Tarivid®) im Abschnitt „Nebenwirkungen“ mit dem Hersteller vereinbart:

»Es können allergische Erscheinungen auftreten, insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut. In Einzelfällen wurden flohstichartige Blutungen (Petechien), Blasenbildungen mit Einblutungen (häorrhagische Bullae) und kleine Knötchen (Papeln) mit Krustenbildung als Ausdruck einer Gefäßbeteiligung (Vaskulitis) beobachtet. Selten wurden Symptome wie Gesichtssödem, Zungenschwellung, Glottis-Ödem, Tachykardien, Atemnot bis hin zum bedrohlichen Schock beobachtet.

In Einzelfällen sind Hauterscheinungen im Zusammenhang mit starker Sonneneinwirkung beobachtet worden.

Störungen im Bereich des Nervensystems sind gelegentlich beobachtet worden, zum Beispiel Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Alpträume, Gangunsicherheit und Zittern (muskuläre Koordinationsstörungen), Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen (Parästhesien), Sehstörungen wie Doppelt-Sehen und Farbensehen, Geschmacks- und Geruchsstörungen sowie Halluzinationen und psychotische Reaktionen wie Unruhe, Erregungszustände, Angstzustände, Verwirrtheit. Diese Reaktionen traten überwiegend bei älteren Patienten mit hochfieberhaften Infektionen des Respirationstraktes und Herzinsuffizienz auf.

Selten wurde über Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet. In Ein-

zelfällen wurden beobachtet: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie), vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und/oder des Bilirubins sowie des Serumkreatinins.

Es kann zu Beschwerden im Magen-Darm-Bereich (Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Beim Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie sollte der Arzt befragt werden, weil sich dahinter in Einzelfällen eine ernstzunehmende Darmerkrankung (pseudomembranöse Kolitis) verbergen kann, die sofort behandelt werden muß. In solchen Fällen ist Tarivid® sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (zum Beispiel Vancomycin, oral, 4 × 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Tarivid® kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Die unter der Behandlung mit Tarivid® beobachteten unerwünschten Wirkungen sind aufgrund bisheriger Erfahrungen nach Absetzen rückbildungsfähig. Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte grundsätzlich der Arzt befragt werden. «

Aus vorstehendem Anlaß weist die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erneut auf unerwünschte Reaktionen seitens des ZNS nach Ofloxacin-Gabe hin.

Wie in der Bekanntgabe im

„Deutschen Ärzteblatt“ vom 12. März 1986 „Bei Verordnung von Gyrase-Hemmern auf ZNS-Reaktionen achten!“ bereits aufgezeigt, waren zentralnervöse Reaktionen schon bei den Vorläufern der modernen Gyrase-Hemmer – Nalidixin-, Oxolin- und Pipemidsäure – bekannt. Auch bei den neu eingeführten Chinolonderivaten: Cinoxacin (Cinobactin®), Norfloxacin (Barazan®), Ofloxacin (Tarivid®) und Rosoxacin (Winuron®) wird auf entsprechende unerwünschte Wirkungen hingewiesen.

Während Cinoxacin und Norfloxacin nur für Harnwegsinfektionen und Rosoxacin nur für Gonorrhoe zugelassen sind, umfaßt das für Ofloxacin zugelassene Anwendungsgebiet auch Infektionen der Atemwege (einschließlich HNO), des Bauchraums (einschließlich kleines Becken) sowie der Weichteile und der Haut.

Bei der Verordnung von Ofloxacin ist daher häufiger mit einem Einfluß weiterer Faktoren auf das Nebenwirkungsspektrum (zum Beispiel gleichzeitig bestehende Virus-erkrankungen, hohes Fieber, Komedikation) zu rechnen.

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gingen von Mitte 1985 bis Ende Oktober 1986 insgesamt 116 Berichte (inklusive Verdachtsfälle) über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Ofloxacin zu. Wie aus dem Nebenwirkungsprofil*) (Abbildung 1) zu ersehen ist, betrafen 36 Prozent der zugegangenen Beobachtungen Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems. In 27 Prozent der Berichte handelte es sich dabei um psychiatrische Reaktionen, insbesondere Halluzinationen, Verwirrtheits- und Erregungszustände sowie andere psychotische Reaktionen, wobei auch Schlafstörungen

*) Die folgenden Abbildungen stellen die prozentuale Verteilung der der Arzneimittelkommission (Abbildungen 1 und 2) beziehungsweise der zentralen Sammelstelle der WHO (Abbildungen 3 bis 6) berichteten unerwünschten Wirkungen auf die betroffenen Organsysteme dar, sogenanntes Inman-Profil (Advances in Clinical Pharmacology Volume 14 (1977), S. 38 ff., Urban & Schwarzenberg). Sie erlauben keine Aussage über absolute Häufigkeiten des Auftretens.

Ofloxacin

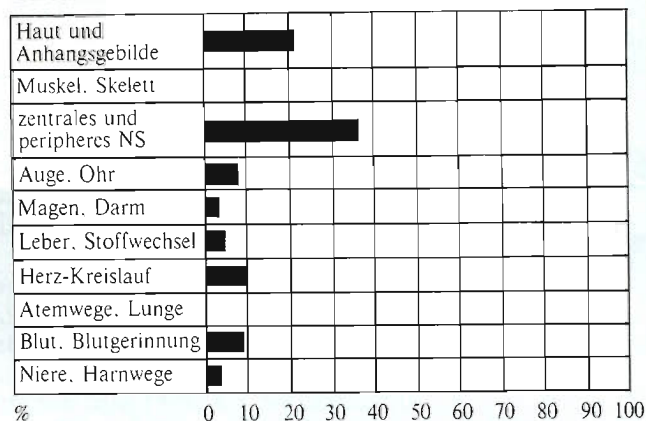


Abbildung 1: n = 116 Berichte über unerwünschte Wirkungen

Norfloxacin

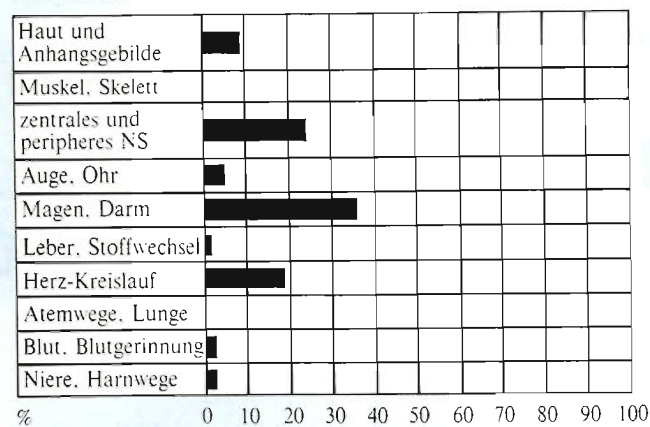
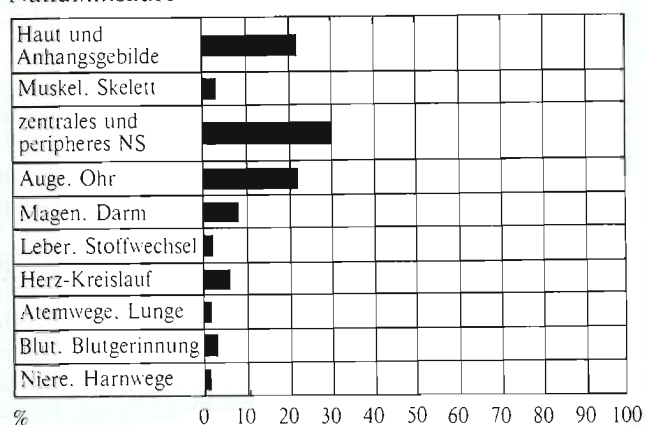


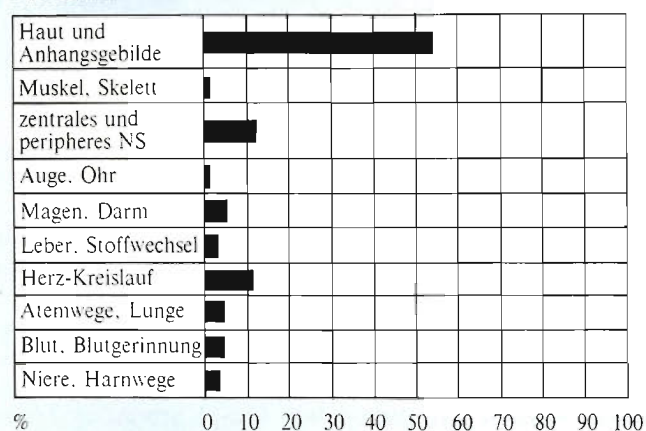
Abbildung 2: n = 149 Berichte über unerwünschte Wirkungen

Nalidixinsäure

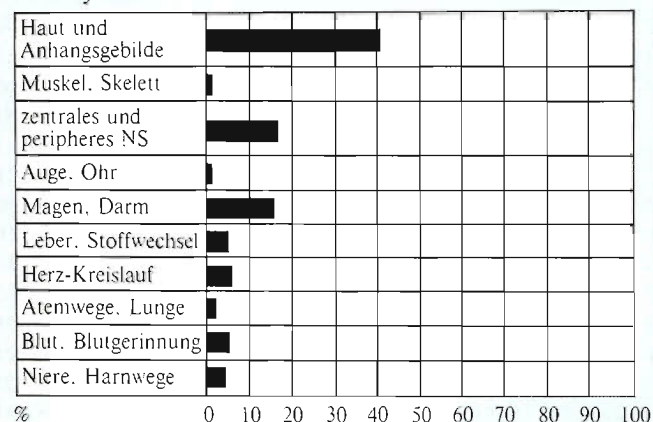


Abbildungen 3 bis 6: Ausgewertete Daten aus dem internationalen Überwachungssystem der Weltgesundheitsorganisation

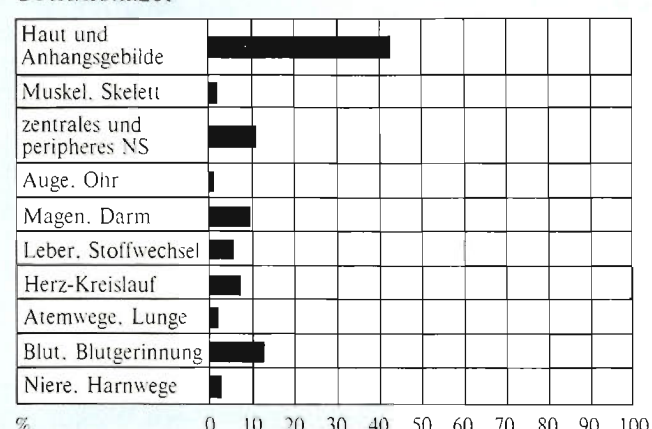
Penicillin



Tetracycline



Cotrimoxazol



und Unruhe einbezogen wurden. In weiteren 9 Prozent der Berichte wurden Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems angegeben wie Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Geschmacks- und Geruchsstörung. Sehstörungen einschließlich Diplopie und Farben-

sehen betrafen 8 Prozent der Berichte. Unter den Berichten über unerwünschte Reaktionen an Haut- und Anhangsgebilden (21 Prozent) sind 7 Beobachtungen über ein Quincke-Ödem mit erfaßt. Herz-Kreislaufreaktionen machten 10 Prozent der eingegangenen Beobachtungen aus,

meistens handelte es sich dabei um Schockreaktionen, zum Teil ebenfalls mit Quincke-Ödem. Bei den berichteten Blutbildstörungen (9 Prozent) standen Thrombozytopenien und Veränderungen des weißen Blutbildes im Vordergrund. Zu Norfloxacin (Barazan®) (Abbildung 2)

Pentoxifyllin nur zweimal täglich

Unter den Substanzen, die das Fließverhalten des Blutes beeinflussen, ist das Hämorheologikum Pentoxifyllin am gründlichsten untersucht worden. Er senkt die Blutviskosität, erhöht die Erythrozyten-Flexibilität und senkt die Aggregations-Neigung. Die so verbesserte Mikrozirkulation ist der Grund für die gute klinische Wirksamkeit.

In einer Studie an 20 Patienten mit gesicherter arterieller Verschlusskrankheit (Stad. II nach Fontaine) wurde anhand klinischer und rheologischer Parameter die Wirksamkeit von Rentylin® 600 (Pentoxifyllin 600 mg) nachgewiesen (Der informierte Arzt, 5, 35, 1986).

Die Patienten erhielten 5 Wochen lang 2mal täglich Rentylin® 600. Davor und danach wurden die schmerzfreie und die maximal tolerierbare Gehstrecke auf dem Laufbandergometer gemessen und Blut- wie Plasmapviskosität bestimmt.

Die Ergebnisse bestätigten eindeutig die Wirksamkeit von Rentylin® 600 auf das klinische Beschwerde-

bild bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und auf das Fließverhalten des Blutes:

Die schmerzfreie Gehstrecke verlängerte sich um 23%, die maximal tolerierbare Gehstrecke um 15% des Ausgangswertes. Die Plasmapviskosität, die native wie auch die standardisierte Vollblutviskosität sanken signifikant.

Die Bestimmung von Rentylin® 600 und seines Hauptmetaboliten 1-(5-Hydroxyhexyl) 3,7-dimethylxanthin am 1. und 7. Einnahmetag schließen eine Kumulation aus, wie es auch die geringe Nebenwirkungsrate ausweist.

Verbesserung der Gehstrecke unter 2mal 1 Rentylin® 600
(Laufbandergometer standardisiert)



schmerzfreie Gehstrecke

+ 23 %



maximal tolerierbare Gehstrecke

+ 15 %

bedrohtes Gewebe retten: Rentylin® 600

Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 600 mg Pentoxifyllin. **Indikationen:** Periphere arterielle Durchblutungsstörungen; insbesondere Claudicatio intermittens mit erhaltener Durchblutungsreserve. **Gegenanzeigen:** Frischer Herzinfarkt. Massenblutungen. Schwangerschaft. Beim Auftreten von Netzhautblutungen Präparat absetzen. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen. Vereinzelt Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (z.B. Juckreiz). **Wechselwirkungen:** Rentylin® 600 kann die Wirkung von Antihypertensiva verstärken (Blutdruckkontrolle, ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums). **Dosierungsanleitung:** Morgens und abends je 1 Retardtablette unzerkaut nach dem Essen mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Bei deutlich verminderter Nierenfunktion Dosis individuell festlegen. Die Therapiedauer individuell anpassen. **Handelsform und Preise:** OP mit 20 Retardtabletten (N1) DM 22,80. OP mit 50 Retardtabletten (N2) DM 51,25. OP mit 100 Retardtabletten (N3) DM 90,70. Anstaltspackung

Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co.,
7958 Laupheim

Rentschler

Moderne Arzneimittel für den Fortschritt der Medizin

Die Erhöhung der Einzeldosis von 400 auf 600 mg Pentoxifyllin erlaubt die Reduzierung der Einnahmehäufigkeit bei unveränderter Gesamttagesdosis. Das verbessert die Compliance, die bei multimorbiden Patienten, wie sie AVK-Kranke in der Regel darstellen, besonders wichtig ist.

Die klinische Wirksamkeit bleibt voll erhalten, wie die deutliche Zunahme der Gehstrecken, ebenso wie die Abnahme der Plasma- und Blutviskosität belegen.

AUS DER INDUSTRIE

Trainingsprogramme für Herz- und Hochdruckkranke – Ein Trainingsprogramm mit gymnastischen Übungen für Herz- und Hochdruckkranke hat Frosst Pharma im Rahmen seines Moduretik®-Hypertonie-Service in vier Broschüren zusammengestellt. Sie können bei Frosst Pharma, Postfach 83 09 60, 8000

München 83, kostenlos angefordert werden. K+K

Neu bei ratiopharm – Doxycyclin als Doxy-P-ratiopharm® 200 und Dihydroergotamin als DHE-Tamin-ratiopharm® zu 2,5 und 5,0 Retardkapseln sind neu ins Programm der Firma ratiopharm, Blaubeuren, aufgenommen worden. Schm

Gyramid® wird 1987 eingeführt – Zur Behandlung von Infektionskrankheiten rücken Chinolone immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses. Chinolone wirken bakterizid durch die Hemmung der Gyrase, eines Enzyms, das zur Funktion der bakteriellen DNS erforderlich ist. Ein erfolgversprechender Wirkstoff ist die vollsynthetische Substanz Enoxacin aus der Parke-Davis-For-

schung. Enoxacin soll 1987 als Gyramid® eingeführt werden. Ha

Intestopan® wird nicht mehr ausgeliefert – Um jede Möglichkeit einer Fehlanwendung zu verhindern, liefert die Sandoz AG, Nürnberg, Intestopan-Kapseln nicht mehr aus. Sie hatte bereits vor einiger Zeit die Anwendung des Präparates auf die Behandlung der Amöbiasis eingeschränkt. gk

gingen von 1984 bis Ende Oktober 1986 insgesamt 149 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein, davon 7 Prozent psychiatrische Reaktionen und 17 Prozent neurologische Störungen, Seh- und Hörstörungen betrafen 5 Prozent der mitgeteilten Beobachtungen. Ganz im Vordergrund der Berichte zu diesem länger eingeführten „Gyrase-Hemmer“ standen die aus klinischen Studien gut bekannten Magen-Darm-Störungen mit 36 Prozent der Berichte. Bei den berichteten Herz-Kreislaufreaktionen (19 Prozent) handelte es sich besonders um Hypotonien, aber auch Hypertonien sowie Tachykardien.

Wie ein Vergleich der Nebenwirkungsspektren gebräuchlicher antibakterieller Wirkstoffe aus den Daten der zentralen Sammelstelle der WHO (Abbildungen 3 bis 6) zeigt, unterscheiden sich Nalidixinsäure, Norfloxacin und besonders Ofloxacin deutlich hinsichtlich ihrer unerwünschten Reaktionen auf das ZNS von anderen Antibiotika beziehungsweise Chemotherapeutika des gleichen Indikationsgebietes.

Die bislang insbesondere von Herstellern veröffentlichten Angaben zur absoluten Häufigkeit unerwünschter Wirkungen stammen zum Teil aus klinischen Studien und zum Teil aus der Spontanerfassung. Da letztere nur einen Bruchteil der tatsächlich aufgetretenen Fälle erfassen kann, sind die bislang veröffentlichten Häufigkeitsangaben unzuverlässig. Aussagekräftige epidemiologische Studien hierzu sind dringend erforderlich.

Die Abbildungen 1 und 2 enthalten die ausgewerteten Daten aus dem Spontanerfassungssystem der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hierbei handelt es sich um die prozentuale Verteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft berichteten unerwünschten Wirkungen auf die genannten Organe beziehungsweise Organsysteme. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß aus diesen Angaben keine Schlüsse auf die Gesamthäufigkeit der beobachteten unerwünschten Wirkungen gezogen werden können. □

Atenolol beim akuten Myokardinfarkt

Ein Ergebnis der „First International Study of Infarct Survival“ (ISIS-1): Von Mitte 1981 bis zum 1. Januar 1985 wurden 16 027 Patienten, die 245 verschiedene kardiologische Kliniken im Durchschnitt fünf Stunden nach Auftreten eines vermuteten akuten Myokardinfarktes aufsuchten, randomisiert entweder einer Kontrollgruppe zugeordnet oder einer Gruppe, die Atenolol (5–10 mg intravenös sofort, gefolgt von 100 mg/Tag oral 7 Tage lang) erhielt. Die Letalität während des Behandlungszeitraumes (0–7 Tage) war signifikant niedriger ($2 p < 0,04$) in der behandelten Gruppe, 313/8037 (3,89 Prozent) gegenüber 365/7990 (4,5 Prozent). Dieser 15prozentige Unterschied hat jedoch weite Vertrauensgrenzen von 95 Prozent. Es wurden keine Untergruppen identifiziert, in denen der proportionale Unterschied in 0–7 Tagen eindeutig besser oder schlechter war als 15 Prozent. Nach dem Behandlungszeitraum erfolgte lediglich eine leichte weitere Abweichung (691 gegenüber 703 zusätzlichen vaskulären Todesfällen bis zum 1. Januar 1985). Somit war die vaskuläre Gesamtlealität signifikant geringer in der Atenolol-Gruppe nach einem Jahr (Lebenszeitstafel-Prognose: 10,7 Prozent in der Atenolol- gegenüber 12,0 Prozent in der Kontrollgruppe; $2 p < 0,01$), jedoch nicht zum 1. Januar 1985 (12,5 gegenüber 13,4 Prozent; $2 p < 0,07$).

Sofortige Beta-Blockade erhöhte den Umfang der inotropen Medikamentenanwendung (5,0 gegenüber 3,4 Prozent, $2 p < 0,0001$), hauptsächlich an den Tagen 0–1. Trotz dieser Tatsache wurde größte Verbesserung hinsichtlich der vaskulären Letalität zwischen dem 0.–1. Tag (121 gegenüber 171 Todesfällen) festgestellt. Die Behandlung schien nicht die Anzahl der Patienten zu vermindern, bei denen die Herzenzyme auf das über Zweifache der Norm anstiegen.

Über geringfügig weniger nicht tödlicher Herzstillstände (189 gegen-

über 198) und Reinfarkte (148 gegenüber 161) wurde in der Atenolol-Gruppe berichtet: keiner der Unterschiede war signifikant.

Systematische Studien über tödliche und nichttödliche Zwischenfälle bei ISIS-1 und in allen anderen randomisierten Versuchen mit der i. v. Beta-Blockade bestärkte die Autoren erneut in der Vermutung, daß eine Behandlung die Letalität in der ersten Woche um 15 Prozent reduziert, jedoch eine weniger starke Wirkung am Tag 0–1 zeigt als bei ISIS-1 beobachtet. Lng

ISIS-1 Collaborative Group, The Lancet II, 8498 (1986) 57–65.

Department of Transplantation Surgery, Huddinge Hospital, S-141 86 Huddinge, Schweden.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: CT nicht sinnvoll

Die endoluminale Ausdehnung eines Magenkarzinoms läßt sich röntgenologisch und endoskopisch in etwa abschätzen, die Computertomographie orientiert über die Tiefenausdehnung und allfällige Metastasen. Unter der Fragestellung, ob sich durch den präoperativen Einsatz der Computertomographie eine Probeparotomie vermeiden läßt, wurde anhand einer retrospektiven Analyse der Daten von 40 Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom die Wertigkeit des Verfahrens überprüft.

Während das lokale Tiefenwachstum zuverlässig beurteilt werden konnte, war eine korrekte Analyse der Lymphknoten nur in 72 Prozent der Fälle möglich. Fernmetastasen wurden nur bei zwei von neun Patienten erfaßt. Da die Operabilität computertomographisch nicht zuverlässig beurteilt werden kann, ist eine routinemäßige Computertomographie bei Patienten mit einem Magenkarzinom nicht sinnvoll. W

Schröder, R.; Triller, J.; Roger, R.: Wert der Computertomographie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Ist die Probeparotomie vermeidbar? Schweiz. med. Wschr. 116: 956–957, 1986.

Klinik für viszerale Chirurgie und Institut für diagnostische Radiologie, Inselspital, Bern.