Metamizol

Führt die Indikationseinschränkung zu einem Rückgang der Agranulozytose?

Helmut Kewitz

Im Gegensatz zu der breiten Anerkennung, die die Boston-Studie über Agranulozytose und aplastische Anämie in der internationalen Fachwelt gefunden hat, wurde sie vom Bundesgesundheitsamt und von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mit Skepsis und Mißtrauen aufgefaßt. Aufgrund anderer Kriterien wurden Anwendungsbeschränkungen für Metamizol verfügt. Daher herrscht bei vielen Ärzten verständliche Unsicherheit bezüglich der Risiken. Die Darstellung der wichtigsten Studiendaten und ein Kommentar zur Risikobewertung von Schmerzmitteln allgemein sollen der Klarstellung dienen.

Die Diskussion über das Pyrazolonderivat Metamizol reißt nicht ab. Sie ist in den letzten Monaten neu entfacht worden. Anlaß dazu bot die Publikation einer internationalen Studie im JAMA (10) über den Zusammenhang zwischen Analgetika und Agranulozytose oder aplastische Anämie (Boston-Studie). Schon die argwöhnischen Fragen der Vertreter des Bundesgesundheitsamtes (BGA) bei einer Sondersitzung am 19. September 1986 (3) ließen darauf schließen, daß die Studie vor den Augen des BGA keine Gnade fände. Auch aus den Erfahrungen in Schweden wollte man nicht lernen. Die Gelegenheit, den Vertreter der schwedischen Gesundheitsbehörde zu befragen, wurde nicht genutzt, obwohl dieser auf die in seinem Lande gezogenen Fehlschlüsse aufmerksam gemacht hatte.

Der Vorstand der Arzneimittelkommission war zu der Anhörung nahezu vollständig erschienen, hat aber auch keinen sachgerechten Beitrag leisten können, sondern sich allein und einseitig auf das sogenannte „freiwillige" Meldesystem gestützt und am Ende sogar noch davor gewarnt, sich auf weitergehende epidemiologisch begründete Schlußfolgerungen einzulassen. Erwartungsgemäß verfügte das BGA Indikationseinschränkung (2), und der Bundesrat beschloß am 19. Dezember 1986, noch kurz vor Weihnachten, die Rezeptpflicht. Mit diesem Beschluß setzte sich der Bundesrat über das Votum der zuständigen Sachverständigen hinweg, was vorher noch niemals vorgekommen war und jetzt, ausgerechnet auf eine Initiative aus Bremen zurückgehend, erstmals praktiziert wurde.

Früher hat sich die Bundesregierung in solchen Fragen von einem Beirat für Arzneimittelsicherheit beraten lassen. Dieser ist jedoch aufgelöst worden, nachdem das Contergan-Unglück mehr und mehr in Vergessenheit geraten war. Das Beispiel zeigt, wie dringlich es wäre, diesen Beirat wieder aufleben zu lassen.

Gänzlich anders als vom BGA wurde die Studie von der amerikanischen Arzneimittel-Behörde, der Food and Drug Administration (FDA), beurteilt. Die Studie war der einzige Gegenstand einer zweitägigen Anhörung am 1. und 2. Dezember 1986 vor dem Arthritis Advisory Board (4). In den sehr detaillierten Diskussionen der Sachverständigen wurde die Studie zwar kritisch, aber durchweg positiv besprochen und als wegweisend und bedeutsam für die Bewertung von seltenen schwerwiegenden Risiken

durch Arzneimittel bezeichnet. Einige Zitate aus der FDA-Anhörung (ins Deutsche übersetzt) mögen davon Zeugnis ablegen.

Dr. Gerstman:

„Der Arbeitsgruppe für Arzneimittel-Epidemiologie in Boston und der gesamten internationalen Studiengruppe für Agranulozytose und aplastische Anämie möchte ich gerne gratulieren. Sie verdienen Anerkennung für ihren Mut und die Courage, eine so ungeheuer komplexe Studie geplant und zu Ende geführt zu haben. Ich applaudiere der Leistung, das Risiko von Blutkrankheiten durch Analgetika quantifiziert zu haben. Ich ermuntere sie und andere epidemiologische Forschergruppen, darin fortzufahren, die Risiken durch schädliche Reaktionen auf Arzneimittel zu quantifizieren."

Dr. Faich:

„Um zu verstehen, was hier vor uns liegt, ist erst einmal die Großartigkeit der Studie zu würdigen. Vor uns liegt eine Studie, in der die Arzneimittelanwendung in mehr als 80 Millionen Menschenjahren studiert wurde, das heißt, bei 22 Millionen Menschen über ungefähr vier Jahre. Das macht die Studie zu einer so unglaublich großartigen Unternehmung. Stellen Sie sich vor, wir sprechen über eine Untersuchung, in die die Gesamtheit der Fälle aus 300 Krankenhäusern über vier Jahre eingeschlossen wurde und an der 40 Untersucher beteiligt waren. Ich denke, was wir heute mit nach Hause nehmen können, ist die Tatsache, die heute morgen mehrfach wiederholt und die von Anfang an immer wieder erneut betont werden muß, daß wir über ein verschwindend kleines Risiko sprechen, wenn so viel Mühe notwendig ist, um einige hundert Fälle von aplastischer Anämie (und Agranulozytose; Ergänzung des Autors) zusammenzutragen, von denen nur ein Teil durch nichtsteroidale Antiphlogistika hervorgerufen war, während zur gleichen Zeit die nichtsteroidalen Antiphlogistika und Analgetika weit verbreitet angewendet wurden. Wenn man es, wie hier, mit tödlichen Risiken unter 10 pro Million zu tun hat, dann wird es ungeheuer schwierig, auch noch zwischen verschiedenen Arzneimitteln zu differenzieren . . . Wenn man ältere, gut bekannte, gut bewährte, gut untersuchte Arzneimittel vom Markt nimmt oder sie als Arzneimittel 2. Wahl bezeichnet, dann muß man sich klar darüber sein, daß man alte Freunde und in einigen Fällen preiswerte Freunde hinauswirft, um den Weg für neuere, weniger gut bekannte Arzneimittel freizugeben."

Prof. Feinstein:

„Meine Schlußfolgerung lautet, daß es sich um eine bewunderungswürdige Studie handelt. Es ist wirklich die erste groß angelegte Studie, die sich mit dem Problem befaßt."

Daten aus der internationalen Studie und Konsequenzen

Beispiel Bundesrepublik

An der internationalen Studie über Agranulozytose und aplastische Anämie waren zwei deutsche Universitätskrankenhäuser, nämlich Ulm und Berlin, beteiligt. Daher stehen unmittelbar in unserem Lande gewonnene Daten zur Verfügung. Die in der Studie angegebenen „Rate Ratios", also die 12- oder 21fachen relativen Risiken für Agranulozytose durch Metamizol in Ulm beziehungsweise in Berlin, sind nur unter Berücksichtigung der absoluten Risiken richtig einzuordnen. Die absoluten Zahlen sind ohne große Statistik zu verstehen. Sie ergeben, daß in den vier Jahren von 1980 bis 1984 in Ulm und Berlin außerhalb der Krankenhäuser insgesamt 88 Fälle von Agranulozytose aufgetreten sind, das heißt 22 pro Jahr. Von diesen hatten 27 Prozent oder sechs Patienten in der Woche vor dem Auftreten der ersten Symptome mindestens einmal Metamizol eingenommen. Damit ist über den kausalen Zusammenhang natürlich noch nichts ausgesagt.

Außer nichtarzneilichen Ursachen kommen auch noch andere Arzneimittel in Frage, die gleichzeitig angewendet wurden. Somit betrug die Inzidenz höchstens sechs Agranulozytosen durch Metamizol pro Jahr bei 7,1 Millionen Menschen in Berlin und Ulm. Daraus ist abzuleiten, daß in der gesamten Bundesrepublik pro Jahr 50 Fälle zu erwarten gewesen wären. Die Letalität betrug 10 Prozent, also fünf Fälle pro Jahr in der Bundesrepublik.

Zur allgemeinen Einordnung der sehr seltenen, aber schwerwiegenden Risiken durch Arzneimittel möchte ich noch einmal zitieren, was Gerstman vor dem Advisory Board dazu gesagt hat: „Nach heutiger Schätzung tritt die durch Penicillin hervorgerufene tödliche Anaphylaxie mit einer Häufigkeit von 20 unter einer Million Injektionen auf. Das zusätzliche Risiko einer thromboembolischen Erkrankung bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva für ein Jahr wird auf 11 pro Million geschätzt. Die Rate der tödlichen, durch Aspirin verursachten Magenblutungen bei starkem Gebrauch von Aspirin wird auf 15 pro Million pro Jahr veranschlagt . . . Wir stellen fest, daß die Mortalität nichtsteroidaler Antiphlogistika in einer geringeren Größenordnung liegt als diese anderen Risiken, die gegenwärtig als vertretbar gelten." Man darf vielleicht hier schon festhalten,

daß die Zahl von Todesfällen höher liegen würde, wenn in Zukunft Acetylsalicylsäure an Stelle von Metamizol verwendet werden würde, allerdings vorwiegend infolge massiver Magenblutung (auch bei gelegentlichem Gebrauch kleiner Dosen [8]) und nicht infolge Agranulozytose. Hier ist den Autoren Doll, Lunde und Moeschlin zuzustimmen (5), . . . ,,daß jede Bewertung über die Sicherheit eines bestimmten Analgetikums nicht nur die hämatologischen Nebenwirkungen, sondern auch die anderen Nebenwirkungen zu betrachten hat, und daß deren Häufigkeit mit derjenigen verglichen werden muß, die den alternativen Analgetika mit äquivalenter Wirksamkeit zugeschrieben werden."

Wer daran denkt, nicht Acetylsalicylsäure, sondern Indometacin oder Diclofenac anstelle von Metamizol einzusetzen, steht vor der gleichen Situation. Zudem ist zu betonen, daß es gerade beim Metamizol keinen Anhalt dafür gibt, daß es zu der am stärksten gefürchteten Blutkrankheit, der aplastischen Anämie, führen könnte, was bei den alternativen Analgetika nicht so eindeutig geklärt ist.

Rechtzeitig erkannt, heilt die Agranulozytose innerhalb von acht bis zehn Tagen vollständig aus. Die Letalität könnte durch frühes Erkennen weiter reduziert werden. Heute vergehen von den ersten Symptomen der Agranulozytose bis zur Krankenhausaufnahme meistens drei bis sieben, mitunter sogar neun oder zehn Tage. Um diese Zeitspanne zu verkürzen, sollte im Beipackzettel groß und deutlich stehen: ,,Bei Auftreten von schwerem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Fieber, Halsschmerzen oder Entzündungen anderer Schleimhäute sofort absetzen, den Arzt aufsuchen und auf Zählung der weißen Blutkörperchen dringen."

Beispiel Schweden

In Schweden wird Metamizol seit 1973 nicht mehr verwendet. Dennoch betrug die Inzidenz der Agranulozytose in der Boston-Studie in Stockholm neun pro Million Einwohner pro Jahr und lag damit unter den acht anderen Zentren, in denen Metamizol verwendet wird, an zweiter Stelle. Die schwedischen Autoren P. Arneborn und J. Palmblad äußerten schon 1982 (1) folgende Vermutung (wörtlich übersetzt):

> ,,Die jährliche Inzidenz von Agranulozytose von neun pro Million in der jetzigen Studie (hier ist eine eigene Studie und nicht die Boston-Studie gemeint, Anmerkung des Autors) entspricht den Befunden früherer Studien in anderen Teilen von Schweden während der zweiten Hälfte der 60er Jahre. Obgleich diese Angaben wahrscheinlich niedriger liegen als die wirkliche Häufigkeit und obgleich sich die Verschreibungsgewohnheiten und das pharmazeutische Arsenal ständig ändern, ist die Häufigkeit der Neutropenie ziemlich stabil geblieben. Die Gründe für diese konstante Inzidenz sind nicht bekannt. Es ist vermutet worden, daß eine individuelle Veranlagung, auf Arzneimittel, unabhängig von deren Natur, mit einer Neutropenie zu reagieren, den kritischen Faktor in der Pathogenese dieser Krankheit darstellt."

Aufgrund dieser Erfahrungen in Schweden ist die Erwartung des BGA, eine Verminderung des Verbrauchs von Metamizol müsse zu einer Verminderung der Agranulozytose-Häufigkeit (2) führen, nicht gerechtfertigt. Auch in der Boston-Studie zeigt sich keine Relation zwischen der Häufigkeit der Anwendung von Metamizol in den verschiedenen Regionen und der Häufigkeit der Agranulozytose. Somit ist nicht zu erwarten, daß die vom Bundesrat beschlossene Rezeptpflicht für Metamizol und die vom BGA verfügte Indikationseinschränkung zu einem meßbaren Rückgang der Agranulozytose führen wird. Neben den 88 Agranulozytosen außerhalb der Krankenhäuser sind in der Boston-Studie in Berlin und Ulm noch 72 Fälle beobachtet worden, die im Krankenhaus auftraten. Hier liegen die Verhältnisse bezüglich der kausalen Zusammenhänge anders. Die Anwendungshäufigkeit war größer, und noch häufiger als draußen kommen im Krankenhaus die Grundkrankheiten sowie mehrere gleichzeitig angewendete Arzneimittel als Auslöser in Frage (Antiarrhythmika, Thyreostatika, Sulfonamide, Antidepressiva, converting-Enzym-Hemmer, β-Lactam-Antibiotika). Die Analyse dieser Fälle liegt noch nicht vor, aber Metamizol dürfte eine geringere Rolle spielen als bei den Agranulozytosen, die außerhalb des Krankenhauses auftraten. Zur Beurteilung der Verhältnisse in der Praxis können die Krankenhausfälle wenig beitragen.

Alternativen zu Metamizol und deren Risiken

Das Hauptproblem bei den Analgetika ist nicht die Agranulozytose, sondern die massive Magenblutung mit einer Letalität von zehn Prozent, die lebensbedrohliche Thrombozytopenie und die aplastische Anämie, die zwar noch seltener vorkommt als die Agranulozytose, die aber in zwei Jahren bei 50 Prozent der Patienten zum Tode führt. Wir wissen heute, daß die massive Magenblutung nicht nur beim Dauergebrauch, sondern auch durch gelegentliche Einnahme von Acetylsalicylsäure ausgelöst werden kann (8). Jeder erfahrene Gastroenterologe wird bestätigen, daß Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel zu den häufigsten Ursachen der massiven gastrointestinalen Blutung gehören.

Durch Metamizol werden Magenblutungen, Thrombozytopenie und aplastische Anämie nicht ausgelöst, wohl aber durch Aspirin® und andere Analgetika des gleichen Typs. Schockzustände können nach sehr vielen Arzneimitteln auftreten. W. OBrien schreibt 1986 (9): ,,Ana-

Das Metamizol-Problem

Seit Jahren gibt es Streit um die Leistungsfähigkeit des Metamizols und um die Gefährdung durch Metamizol (Handelsname in der Bundesrepublik: Novalgin®, sowie zahlreiche Kombinationspräparate). Es handelt sich hier um einen Modellfall der Nutzen-Risiko-Abwägung. Sind die unbestritten (in unserer Kenntnis sehr selten aufgetreten) anaphylaktischen Reaktionen allergischen oder pseudoallergischen Typs ein Anlaß, ein in seiner analgetischen Wirkung bei Koliken (zum Beispiel 4 ml Novalgin langsam i. v.) oder wegen seiner antypyretischen Wirkung (zum Beispiel 60 bis 80 Tropfen in einem großen Glas Wasser, langsam und gleichmäßig über den Tag verteilt), zu verwendendes Präparat vom Markt zu nehmen oder nicht? Treten die erwähnten Zwischenfälle überhaupt bei beiden Anwendungsweisen gleichermaßen auf? Ein Verfasser dieses Editorials hat in seinen 40 Jahren Innerer Medizin vielen Tausenden von Patienten Novalgin® gegeben und kann sich an keinen einzigen Zwischenfall erinnern.

Das Bundesgesundheitsamt (BGA) hat nach Anhörungen zunächst sorgfältig und pflichtgemäß mit einer Rezeptpflicht reagiert (die weniger die echten Indikationen als den freien Verkauf von Kombinationen „über den Tisch hinweg" trifft). Schon immer hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sich für eine strenge Indikationsstellung eingesetzt (siehe zum Beispiel „Arzneiverordnungen", 15. Auflage, Seite 121). Das letzte Wort werden nach unseren Kenntnissen Gerichte sprechen, eine für die Ärzteschaft bedauerliche Entwicklung.

Profitieren werden von einem etwaigen Verdikt neue, angeblich ungefährlichere Präparate, die die Phase IV einer klinischen Prüfung, das heißt die therapeutischen Erfahrungen, die an Zigtausenden von Patienten und mehr gewonnen werden, noch gar nicht hinter sich haben, wie das etwa für Acetylsalizylsäure, Metamizol oder Paracetamol zutrifft, von denen gleichwohl nach einer nunmehr bis hundertjährigen Erfahrung in der Anwendung noch nicht alle unerwünschten Wirkungen bekannt sind. Mindestens ein Teil von ihnen dürfte später ähnlichen Einschränkungen oder Rücknahmen unterliegen. Drehen wir uns hier im Kreis?

Ein weiteres: Von den allergischen und pseudoallergischen Reaktionen einer innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen einsetzenden Agranulozytose (Typ Schultz) oder von lebensbedrohlicher intravaskulärer Gerinnung (DIC) mit Niereninsuffizienz werden wohl überwiegend Patienten betroffen, die das verbreitete Präparat schon früher (wissend oder unwissend) eingenommen haben (siehe dazu auch DÄ 33 vom 13. 8. 1986, Seite 2240). Davon sind scharf zu trennen eine aplastische Anämie oder (besser:) ein aplastisches Syndrom als Knochenmarkschaden; wir selbst haben es trotz eines überwiegend hämatologisch-onkologischen Krankengutes mit vorgeschädigtem Knochenmark nie gesehen.

Nach diesen Ausführungen laufen wir Gefahr, für verantwortungslos gehalten zu werden: Wer kann schon ein Arzneimittel anwenden, bei dem die geschilderten hämatologische Risiken bestehen? Hier ist ein offenes Wort über den Umgang mit Arzneimitteln und deren Risiken zu sagen. Wir befinden uns, offen gesagt, nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland, sondern weltweit auf diesem Gebiet in einer Hysterie. Es kommt, wie immer, auf die Nutzen/Risiko-Relation an.

In der Diskussion der letzten Jahre hat alles gespannt auf die Ergebnisse der internationalen sogenannten Boston-Studie gewartet. Die Anhörungen nach ihrer Publikation im Herbst 1986 haben die Kontroversen eher verschärft, statt zu einer einheitlichen Meinungsbildung beizutragen. War die Studie vom „Design" und von der „Auswertung" her einwandfrei? Was bei den teilnehmenden international bekannten Autoren unterstellt werden darf.

Die Kritik bezieht sich hauptsächlich auf schwer erklärbare Unterschiede zwischen Berlin, Ulm und Barcelona einerseits, wo das relative Risiko hoch war – Budapest, Sofia und Jerusalem andererseits, wo es niedrig war. Dieser „Schönheitsfehler" hat viele irritiert. Noch sind allerdings die Ergebnisse der Studie nicht vollständig ausgewertet und publiziert worden. Wir haben dem klinischen Pharmakologen Profes-

sor Kewitz in diesem Heft Gelegenheit gegeben, die Studie aus seiner Sicht zu interpretieren. Leserbriefe und Kommentare anderer Meinung werden nicht ausbleiben. Den Kollegen aus der Praxis möchten wir selbst auf Grund der eigenen Erfahrungen raten, bei strenger Stellung der Indikation und nach der heute unerläßlichen Medikamentenanamnese Metamizol zu injizieren (gegebenenfalls den ersten cm^3 sehr langsam unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten) mit nachfolgender Aufklärung über Fieber, Halsschmerzen, Lendenschmerzen usw. Wenn Sie auch nur den leisesten Verdacht auf eine Immunreaktion haben, sollten Sie eine aufgezogene Spritze mit 0,3 ml einer Adrenalinlösung 1:1000 (langsam i. v.) bereithalten (technisch einfacher: 2 bis 3 ml einer nochmals im Verhältnis 1:10 verdünnten Adrenalinlösung 1:1000, langsam i. v. = 2 bis 3 µg.).

Professor Dr. med. Rudolf Gross
Herbert-Lewin-Straße 5
5000 Köln 41

Professor Dr. med. Wolfgang Forth
Vorstand des Walther-Straub-Instituts
für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München
Nußbaumstraße 26, 8000 München 2

phylaxis has been reported with all nonsteroidal antiinflammatory drugs." In einer eigenen Untersuchung über die Kolik-Behandlung (7) zeigte sich, daß die bei 3649 Fällen von 507 niedergelassenen Allgemeinmedizinern aus allen Teilen der Bundesrepublik verordneten Analgetika, vorwiegend Metamizol und Opioide in hohen Dosen und überwiegend i. v. oder i. m. appliziert, unabhängig von der Art der Behandlung bei zwei von 1000 Behandlungen zu einem schnell und spontan reversiblen Bronchospasmus oder zur Ohnmacht führten, die als potentiell lebensbedrohliche Symptome anzusehen sind. Der einzige schwere und voll ausgeprägte anaphylaktische Schock war durch das Opioid Pentazocin ausgelöst worden.

In bezug auf andere unerwünschte Effekte erwiesen sich die Opioide dem Metamizol deutlich unterlegen, denn Erbrechen, vegetative Störungen (zum Beispiel Blutdruckabfall) und andere unerwünschte Wirkungen traten nach Opioiden ca. drei mal so häufig auf wie nach metamizolhaltigen Präparaten. Dies steht in Einklang mit Ergebnissen von Hetherington und Philp (1986) (6), die bei der Behandlung der Nierenkolik mit Pethidin bei 50 Prozent der Fälle unerwünschte Wirkungen sahen und nach Diclofenac nur bei 17 Prozent. Wegen des hohen Abhängigkeitspotentials kommen Opioide ohnehin als Ersatz für Metamizol nicht in Frage.

Auch mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (zum Beispiel Diclofenac, Indometazin) werden die Probleme nicht zu lösen sein. Aufgrund heutiger Kenntnisse sind bei diesen zusätzlich zu den hämatologischen noch die gleichen Risiken zu erwarten wie bei der Acetylsalicylsäure, vielleicht sogar in verstärktem Umfang. Der Vorschlag, bei Koliken Opioide und zugleich zur Vermeidung der unerwünschten Effekte organische Nitrate zu verwenden, wird hoffentlich nicht ernsthaft in Erwägung gezogen werden.

Schlußfolgerungen

Ich denke, die vorliegenden Zahlen zeigen, falls sie zur Kenntnis genommen werden, daß die gegen Metamizol verhängten Restriktionen aller Voraussicht nach das mit der Anwendung von Analgetika verknüpfte Risiko erhöhen und nicht vermindern werden, weil die Mittel, die Metamizol bei den verschiedenen Indikationen ersetzen können, häufiger bedrohliche Reaktionen auslösen als Metamizol. Bei rationaler Betrachtung stellt sich heraus, daß Metamizol unter den Analgetika für den gelegentlichen Gebrauch zu den am wenigsten gefährlichen gehört. Das Risiko, an einer Agranulozytose zu erkranken, entspricht in der Größenordnung vielleicht dem, vom Blitz erschlagen zu werden. Unter 1,1 Millionen Menschen, die in einer Woche einmal, mehrfach oder vielfach Metamizol einnehmen, also unbeschadet der Zahl der Einzeldosen und der Dauer der Behandlung, bekommt einer eine Agranulozytose, und alle zehn Wochen ist mit einem Todesfall zu rechnen. Bei dem ebenfalls mit einem geringen Risiko belasteten und insofern vergleichbaren Paracetamol wissen wir noch nicht genügend über die Nephrotoxizität, vor allem wissen wir nicht, ob es in dieser Hinsicht harmloser ist als Phenacetin. Bei mißbräuchlicher Anwendung in Überdosierung ist Paracetamol sicher eines der gefährlichsten Mittel, denn es kann nach einer heimtückischen symptomfreien Latenzphase zur akuten Leberatrophie führen. In der analgetischen Potenz reicht Paracetamol an Aspirin und Metamizol nicht heran und kann daher nicht als adäquate Alternative angesehen werden.

Auch in Zukunft werden die Menschen wie bisher Metamizol auf Rezept beziehen, aber ohne ärztliche Verordnung einnehmen. Der Alltag läßt sich nicht reglementieren. Dennoch müssen auch die Laien unter den Anwendern vor den Gefahren gewarnt und in der richtigen Handhabung unterrichtet werden. Dazu dient der Beipackzettel, der allerdings von dem überflüssigen Ballast befreit werden könnte, damit er seiner wichtigsten Bestimmung dann vielleicht besser dienen würde.

Außerdem mögen die Verantwortlichen in den Behörden und bei der Ärzteschaft einsehen, daß Studien in der Art der internationalen Studie über Agranulozytose und aplastische Anämie notwendig sind, um Vorurteile durch Erkenntnisse zu ersetzen und auf diese Weise seltene schwerwiegende Risiken wissenschaftlich, das heißt kritisch zu bewerten. Analgetika-Anwendung

ohne Risiken wird es in absehbarer Zeit nicht geben. Das gilt in gleicher Weise für alle anderen Arzeimittel. Zuerst müßten die Risiken identifiziert und quantifiziert werden, um dann zu überlegen, wie man sie bekämpfen und vermindern kann. Dazu bedarf es einer ständigen Anstrengung, die organisiert und aufgebaut werden müßte. Die Sammlung der sogenannten freiwilligen Meldungen unerwünschter Wirkungen ist notwendig, aber allein und isoliert ist sie nicht ausreichend.

Herrn Professor Dr. med. Günter Neuhaus zum 65. Geburtstag gewidmet.

Literatur

1. Arneborn, P. and J. Palmblad: Drug induced Neutropenia – A survey for Stockholm 1973–1978, Acta Medica Scand. 212 (1982) 289–292
2. Bundesgesundheitsamt-Pressedienst, 12. Nov. **1986**
3. Bundesgesundheitsamt, Protokoll der Sondersitzung am 19. 9. **1986**
4. Department of Health and Human Services, Public Health service, Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee, twenty first meeting, December 1, **1986**
5. Doll, R.; Lunde, P.-K.; Moeschlin, S.: Analgesics, Agranulocytosis, and Aplastic Anaemia. Lancet I **(1987)** 101
6. Hetherington, J. W. and Philp, N. H.: Diclofenac sodium versus pethidine in acute renal colic. Brit. Med. J. **292** (1986) 237–238
7. Kewitz, H.; Härter, G.; Feldmann, U.; Kreutz, G.; Nitz, M. und Unger, E.: Analgetica bei Nieren-, Gallen- und Bauchkolik. Eine prospektive Therapie-Vergleichsstudie in der allgemeinmedizinischen Praxis. Z. Allg. Med. **62** (1986) 842–850
8. Levy, M.; Kaufman, D. W.; Shapiro, S.: Major upper gastrointestinal bleeding in relation to Aspirin and Acetaminophen use. Abstract 1656. III. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Stockholm, Juli 27–August 1, 1986, Supplement V **(1986)** to Acta pharmacologica et Toxicologica
9. O'Brien, W. M.: Adverse Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Am. J. Med. **80,** Suppl. 4B (1986) 70–80
10. The international Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia, a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA **256** (1986) 1749–1757

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med.
Helmut Kewitz
Leiter des Instituts für
Klinische Pharmakologie
der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
1000 Berlin 45

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informiert:

Rezeptpflichtig

Bei der Beratung Ihrer Patienten beachten:

Der Bundesrat hat der Verordnung des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit zugestimmt, ab 1. Juli 1987 Antihistaminika mit der Indikation Schwangerschaftserbrechen*) sowie Fencamfamin (Reactivan®) und Metamfepramon (Cardanat®, Tempil® N) der Verschreibungspflicht zu unterstellen, die beiden letzteren wegen mißbräuchlicher Anwendung.

*) Vom Verordnungsgeber ist hierzu keine Auflistung der davon betroffenen Stoffe bekanntgegeben worden. Vom Bundesgesundheitsamt wurde dem Arzneibüro der ABDA freundlicherweise eine entsprechende Stoffliste zur Verfügung gestellt. Nach dieser Unterlage und Recherchen des Arzneibüros der ABDA handelt es sich bei dem derzeitigen Erkenntnisstand um folgende Stoffe und Fertigarzneimittel; die jetzt der Verschreibungspflicht unterstellt wurden:

Chlorphenoxamin

Rodavan® Dragees (Degussa-Pharma Asta)

Rodavan® Suppositorien für Erwachsene (Degussa-Pharma Asta)

Dimenhydrinat

Dimenhydrinat comp.-ratiopharm Rektalkapseln für Erwachsene (Ratiopharm)
Dimenhydrinat retard-ratiopharm Lacktabletten (Ratiopharm); Novomina® B 6 Dragees (Curamed)

Wir danken Herrn Apotheker L. Hempel, Arzneibüro der ABDA, für die freundliche Überlassung dieser Information.

Edrul® 240 vorerst nicht mehr verordnen

Auf die Bekanntgabe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Muzolimin – Polyneuropathie bei Dialysepatienten" (Deutsches Ärzteblatt 1987; 84: 1978) empfiehlt die Zyma GmbH eigenverantwortlich, die Dosierungsform Edrul® 240 vorerst nicht mehr anzuwenden.

Präparat: Edrul® 240
Zyma/Bayer

FÜR SIE REFERIERT

Somatostatin beim Karzinoidsyndrom

Durchfälle und Flushsymptomatik kennzeichnen das maligne Karzinoidsyndrom mit ausgedehnten Lebermetastasen. Die Autoren untersuchten den Effekt eines Somatostatinanalogons (SMS 201-995, Sandoz) bei 25 Patienten, die sich dreimal täglich 150 ng der Substanz subkutan applizierten.

Bei 22 Patienten kam es zu einem prompten Sistieren der Durchfälle und der Flushsymptomatik. Alle 25 Patienten boten eine erhöhte Urinausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (durchschnittlich 265 mg pro 24 Stunden). Bei 18 der 25 Patienten kam es zu einer Abnahme der 5-HIE-Ausscheidung im Urin um mehr als 50 Prozent. Der Effekt des Somatostatins ließ sich im Schnitt über mehr als 12 Monate aufrechterhalten.

Neben dem Ketanserin (Janssen), das sich ebenfalls als Serotoninantagonist derzeit noch in der klinischen Erprobung befindet, scheint dem Hemmhormon Somatostatin bei der symptomatischen Therapie des Karzinoidsyndroms eine wesentliche Rolle zuzukommen. W

Kvois, L. K., Moeret, C. G., O'Connell, M. J.: Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. N. Engl. J. Med. 315:663-666, **1986**

Division of Medical Oncology, Department of Oncology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN55905