

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 11	Nr. 3	14. Februar 1989
Ampicillin/Sulbactam (U. Käsemodell).....		9
Aminopenicilline - Betalaktamasehemmer - Sultamicillin - Intraabdominale Infekte - Salpingitis - Meningitis - Perioperative Prophylaxe - Amoxicillin/Clavulansäure		
Etodolac (A.-C. Guex).....		11
Antirheumatikum - Entzündungshemmer - Chronische Polyarthritits - Arthrosen - Postoperative Schmerzen - Acetylsalicylsäure		
pharma-kritik «elektronisch»		12

Synopsis

Ampicillin/Sulbactam

U. Käsemodell

Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) wird als Breitspektrum-Antibiotikum empfohlen. Es kann parenteral und in der Form von Sultamicillin auch oral verabreicht werden.

Chemie/Pharmakologie

Die bakterizide Wirkung von Ampicillin, einem Aminopenicillin, beruht wie bei anderen Betalaktam-Antibiotika auf einer Bindung an Membranproteine, die für die Zellwandsynthese zuständig sind.

Sulbactam ist ein semisynthetisches Sulfon-Derivat des Penicillin-Grundgerüsts. Wie Clavulansäure hemmt es bakterielle Betalaktamasen durch irreversible Inaktivierung des Enzymes.

Sultamicillin entspricht dem Doppellester von Ampicillin und Sulbactam. Bei der Resorption wird Sultamicillin hydrolysiert. Dabei wird Ampicillin und Sulbactam in äquimolaren Mengen freigesetzt.

Antibakterielles Wirkspektrum

Sulbactam allein hat keine klinisch relevante antibiotische Aktivität, erweitert aber das Spektrum von Ampicillin auf Betalaktamase-produzierende Keime.

Zuverlässig wirksam ist Ampicillin/Sulbactam gegen Betalaktamase-produzierende Staphylokokken, Neisserien, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, viele Anaerobier (auch Bacteroides fragilis), Proteus sp. und Acinetobacter calcoaceticus.

Nicht immer aktiv ist die Kombination gegen Betalaktamase produzierende E.coli, Klebsiellen, Citrobacter sp., Enterobacter aerogenes sowie gegen methicillin-resistente Staphylokokken.

Nicht oder kaum gehemmt werden Pseudomonas und Serratia.¹

Vergleicht man die Wirksamkeit in vitro von Ampicillin/Sulbactam mit derjenigen von Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®), so sind nur geringe Unterschiede feststellbar.²

Pharmakokinetik

Ampicillin und Sulbactam haben eine fast identische Pharmakokinetik. Bei oraler Verabreichung ist Ampicillin allein durchschnittlich nur zu 62% biologisch verfügbar; die Resorption wird zudem von der Nahrungsaufnahme beeinflusst. Wird das Medikament in der Form von Sultamicillin verabreicht, so sind sowohl Ampicillin als auch Sulbactam zu 80% biologisch verfügbar.

Therapeutisch wirksame Konzentrationen von Ampicillin/Sulbactam werden in Eiter, Hautblasen- und Peritonealflüssigkeit, Prostata und Gallenblasenwand erreicht.³ Die Penetration in den Liquor cerebro-spinalis ist, ähnlich wie bei Penicillin, abhängig vom Entzündungsgrad der Meningen.

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Sulbactam beträgt eine Stunde und entspricht damit derjenigen von Ampicillin. Neben der glomerulären Filtration spielt die tubuläre Sekretion die Hauptrolle bei der Ausscheidung von Sulbactam und Ampicillin. Es erfolgt keine aktive Sekretion in die Galle. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Plasmakonzentration von Ampicillin/Sulbactam erhöht, wobei das Verhältnis von Sulbactam zu Ampicillin erhalten bleibt. Probenecid hemmt die Ausscheidung von Sulbactam wie auch von

Ampicillin und verlängert so die Eliminationshalbwertszeit um etwa 40%.

Klinische Studien

Die meisten bisher vorliegenden Studien mit Ampicillin/Sulbactam (bzw. Sultamicillin) umfassen jeweils eine kleine Patientenzahl und erlauben deshalb nur beschränkt Schlüsse auf den relativen Wert der neuen Kombination.

In einer Studie wurde Ampicillin/Sulbactam (4mal täglich 2 g Ampicillin plus 1 g Sulbactam i.v.) mit Gentamicin (Garamycin®) (3mal täglich 1,5 mg/kg i.v.) plus Clindamycin (Dalacin®) (4mal täglich 600 mg i.v.) während mindestens 5 Tagen bei Patienten mit *intraabdominalen Infekten* verglichen. Von den 46 Patienten der Ampicillin/Sulbactam-Gruppe wurden 40 geheilt oder gebessert; in der Gentamicin/Clindamycin-Gruppe waren es 36 von 37.⁴

In einer deutschen Multizenterstudie wurden 75 Frauen mit *Salpingitis*, Endometritis oder anderen Infekten im Bereich des kleinen Beckens entweder mit Ampicillin/Sulbactam (3mal täglich 2 g Ampicillin plus 1 g Sulbactam i.v.) oder mit Cefoxitin (Mefoxitin®, 3mal täglich 2 g i.v.) behandelt. Ampicillin/Sulbactam zeigte eine höhere bakteriologische Heilungsrate als Cefoxitin: klinisch wurde mit beiden Medikamenten eine Heilungsrate von über 80% erreicht.⁵

Auch bei Kindern mit *bakterieller Meningitis* erwies sich Ampicillin/Sulbactam als wirksam. Die Behandlung ergab mindestens so gute Resultate wie die Kombination von Ampicillin mit Chloramphenicol.⁶ Weitere Studien zeigen die Wirksamkeit von Ampicillin/Sulbactam bei Infektionen der Haut, der Weichteile, Knochen, Gelenke, des Urogenitaltraktes sowie bei Gonorrhoe.

Die neue Kombination ist ausserdem in kleinen Studien in der *perioperativen Prophylaxe* mit Cefoxitin oder Metronidazol-Kombinationen verglichen worden und scheint diesen Therapien ebenbürtig zu sein.

Sultamicillin ist verhältnismässig wenig dokumentiert. In einer Doppelblind-Studie wurde es in Tagesdosen zwischen 250 und 750 mg bei Kindern mit *Streptokokken-Pharyngitis* gegen Penicillin V (Phenoxymethyl-Penicillin) geprüft; es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.⁷

Sultamicillin hat sich auch als wirksam erwiesen bei Otitis media, Impetigo, Exazerbationen einer chronischen Bronchitis und bei Harnwegsinfekten. Gemäss einer offenen Studie genügt eine Einmaldosis von 2,25 g Sultamicillin plus 1 g Probenecid zur Behandlung einer Gonorrhoe (ausser bei Gonokokken-Pharyngitis).⁸

Klinische Vergleiche zwischen Ampicillin/Sulbactam (bzw. Sultamicillin) und Amoxicillin/Clavulansäure sind bisher offenbar kaum durchgeführt worden.

Unerwünschte Wirkungen

Gemäss amerikanischen Firmenangaben kann Ampicillin/Sulbactam bei intramuskulärer Verabreichung in 16%

Schmerzen am Injektionsort verursachen. Am Ort der intravenösen Injektion wurden in 3% Schmerzen und ebenfalls in 3% Phlebitiden beobachtet. Bei 3% der Patienten trat Durchfall auf. Ampicillin gilt als das Antibiotikum, welches am häufigsten ein Exanthem verursacht; diese Nebenwirkung soll bisher bei weniger als 2% der mit Ampicillin/Sulbactam behandelten Patienten aufgetreten sein. Bei 8% der Patienten wird ferner eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme festgestellt. Andere unerwünschte Wirkungen (Breachreiz/Erbrechen, Soor, hämatologische Reaktionen) sind selten.

Sultamicillin verursacht sehr oft Durchfall. In einer Studie trat dieses Problem bei 14 von 18 Kindern auf;⁹ aber auch in Studien bei Erwachsenen ergab sich eine Durchfall-Inzidenz von mehr als 10%.

Eine gesicherte Penicillin-Allergie gilt als Kontraindikation für Aminopenicilline.

Dosierung, Verabreichung und Kosten

Die *Unacid®-Injektionslösung* enthält 2 Teile Ampicillin auf 1 Teil Sulbactam; sie ist in Ampullen zu 750 mg, 1,5 g, und 3 g erhältlich. Erwachsene sollen 3- oder 4mal täglich 1 bis 3 g intravenös oder intramuskulär erhalten. Für Kinder wird eine Tagesdosis von 150 mg/kg empfohlen. Eine parenterale Behandlung mit *Unacid®* (3mal 3 g/Tag) kostet täglich Fr. 74.15, während eine Behandlung mit Cefoxitin (3mal 2 g/Tag) über Fr. 120.- kostet.

Unacid®-Tabletten sind kassenzulässig. Sie enthalten 375 mg Sultamicillin. Die Herstellerfirma empfiehlt 2mal täglich 1 Tablette als Standarddosierung (Kinder: 50 mg/kg/Tag); bei schweren Infektionen kann diese Dosis verdoppelt werden. Eine Tablette *Unacid®* kostet Fr. 2.75 (gleich viel wie eine Tablette *Augmentin®* zu 375 mg). Patienten, die keinen Betalaktamase-Hemmer benötigen, können mit Penicillin V oder Ampicillin allein deutlich billiger behandelt werden.

Bei Niereninsuffizienz soll die *Unacid®*-Dosis wie bei Ampicillin reduziert werden.

Kommentar

Wie Amoxicillin/Clavulansäure hat Ampicillin/Sulbactam ein breites antibiotisches Wirkspektrum. Deshalb ist die Kombination grundsätzlich für Mischinfektionen, z.B. in der Gynäkologie oder Urologie, geeignet. Da nur wenig Vergleichsstudien vorliegen, lässt sich der relative Wert von Ampicillin/Sulbactam noch nicht festlegen. Ob es sich bei schweren Infekten als Alternative z.B. zur Kombination Aminoglykosid plus Clindamycin eignet, ist zweifelhaft. Andererseits fehlen auch direkte Vergleichsstudien mit Amoxicillin/Clavulansäure.

Sultamicillin, die orale Form der neuen Kombination, ist sehr spärlich dokumentiert und bisher in den USA nicht zugelassen. Die vom Hersteller empfohlene niedrige Tagesdosis

(2mal 375 mg/Tag) kann sich nicht auf publizierte Studien stützen. Sultamicillin scheint ungewöhnlich häufig Durchfälle zu verursachen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Nachweis eines akzeptablen Nutzen/Risiko-Verhältnisses für das orale Präparat noch aussteht.

Literatur

- 1 R. Auckenthaler et al.: Curr. Ther. Res.140: No6, 1986
- 2 W. Klietmann: Z. Antimicrob. Antineopl. Chemother.5: 3, 1987
- 3 M. Deborah: Drugs 33: 589, 1987
- 4 L. Kager et al.: Rev. Inf. Dis.8: Suppl.5, 583, 1986
- 5 H.H. Senft: Drugs 31: Suppl.2, 18, 1986
- 6 W.J. Rodriguez et al.: Rev. Inf. Dis.8: Suppl.5, 620, 1986
- 7 S.C. Aronoff et al.: J. Antimicrob. Chemother.14: 261, 1984
- 8 C. Farthing et al.: Genitourinary Med.61: 44, 1985
- 9 T. Pressler et al.: J. Antimicrob. Chemother.17: 529, 1986

Synopsis

Etodolac

A.-C. Guex

Etodolac (Lodine®) ist ein Entzündungshemmer, der zur Behandlung von chronischer Polyarthrit, Arthrosen sowie Schmerzen nicht-rheumatischen Ursprungs empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Etodolac ist ein Pyranindol-Essigsäurederivat. Wie andere nichtsteroidale Entzündungshemmer hemmt es die Prostaglandinsynthese und wahrscheinlich auch die Makrophagenmigration in den Entzündungsherd. Seine schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung wurde im Tierversuch an adjuvansinduzierter Arthritis nachgewiesen. In Studien mit radioaktiv markierten Erythrozyten war der gastrointestinale Blutverlust unter Etodolac beim Menschen kaum höher als unter Placebo. Andere Entzündungshemmer - insbesondere Acetylsalicylsäure - verursachten in den gleichen Studien deutlich höhere Blutverluste.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 7 Stunden. Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zeigten keine abweichende Werte.³ Etodolac wird in der Leber metabolisiert und 60% einer

Einzelndosis werden innerhalb 24 Stunden als Metaboliten im Urin ausgeschieden.

Klinische Studien

Bei chronischer Polyarthrit ist Etodolac in mehreren Studien mit Acetylsalicylsäure verglichen worden. In einer Doppelblindstudie, die ein Jahr dauerte, erhielten 372 Patienten individuell titrierte Dosen (Etodolac: 100-600 mg/Tag; Acetylsalicylsäure 3,6-4,8 g/Tag). Die beiden Medikamente zeigten eine vergleichbare antirheumatische Wirkung.⁴

Eine doppelblinde Crossover-Studie bei 39 Polyarthrit-Patienten diente dem Vergleich von Etodolac (2mal 200 mg/Tag) mit Naproxen (Naprosyn®, Proxen®, 2mal 500 mg/Tag). Die Beurteilung nach je sechs Wochen Behandlung zeigte gesamthaft eine gleichwertige Wirkung der beiden Medikamente.⁵ Auch im Vergleich mit Sulindac ergab sich mit Etodolac bei Polyarthrit eine ähnlich gute Wirkung.⁶

Bei Arthrosen ist Etodolac (300 bis 400 mg/Tag) in zwei kleinen Studien (total 88 Patienten) gegen Placebo und gegen Acetylsalicylsäure (4,2-4,5 g/Tag) geprüft worden. Nach vier und nach zwölf Wochen war Etodolac signifikant wirksamer als Placebo und ungefähr gleich wirksam wie Acetylsalicylsäure.^{7,8} Nach Angaben des Herstellers ist Etodolac bei Arthrosepatienten ausserdem in einer Doppelblindstudie mit Naproxen verglichen worden und soll sich dabei als ähnlich wirksam wie die Vergleichssubstanz erwiesen haben.

Etodolac ist auch gegen postoperative Schmerzen wirksam. Während eine Dosis von 100 oder 200 mg Etodolac ähnlich wie 650 mg Acetylsalicylsäure wirkte, ergab sich mit 400 mg eine signifikant stärkere analgetische Wirkung.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Wie bei anderen Entzündungshemmern sind die unerwünschten Wirkungen von Etodolac in erster Linie gastro-intestinaler Natur (Magenbrennen, Brechreiz). Gemäss einer firmeneigenen Übersicht hat Etodolac in Doppelblindstudien signifikant weniger unerwünschte Wirkungen als Acetylsalicylsäure, jedoch kaum mehr als Placebo verursacht.¹⁰ In einzelnen Fällen wurden ferner unter Etodolac Kopfschmerzen, Exantheme und Schwindel beobachtet.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen trat unter Etodolac kurzfristig eine leichte Verschlechterung der Nierenleistung auf, welche sich aber trotz Weiterführen der Therapie vollständig zurückbildete.¹¹

Interaktionen: Laut Firmenangabe können Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulantien, Lithium und oralen Antidiabetika auftreten; es sind aber keine entsprechenden Studien bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Etodolac (Lodine®) ist als Tabletten zu 200 mg erhältlich; das Präparat ist kassenzulässig. In der Therapie rheuma-

tischer Schmerzen wird eine Dosis von 2mal 200 mg täglich empfohlen. Eine Tagesdosis von 600 mg soll bei einer Langzeittherapie nicht überschritten werden. Bei akuten Schmerzzuständen wird eine Dosis von 200 mg alle 6 bis 12 Stunden empfohlen.

Bei einer Behandlung mit täglich 400 mg Etodolac betragen die monatlichen Kosten Fr. 56.70. Das Medikament kostet somit etwa gleich viel wie das Diclofenac-Originalpräparat (Voltaren®, 100 mg/Tag), jedoch rund 40% mehr als Indometacin (z.B. Indocid®, 2mal 50 mg/Tag).

Kommentar

Die Wirksamkeit des neuen Medikamentes ist bisher hauptsächlich bei chronischer Polyarthrititis und bei postoperativen Schmerzen nachgewiesen worden. Antirheumatika werden aber in erster Linie bei Arthrosen eingesetzt. Für diese Indikation ist der Nutzen von Etodolac zur Zeit sehr unvollständig dokumentiert. Vergleichsstudien mit Acetylsalicylsäure interessieren heute kaum mehr. Dagegen wäre es entscheidend, eine neue Substanz in grösseren, repräsentativen Studien gegen moderne Antirheumatika (Ibuprofen, Diclofenac usw.) zu profilieren. Erst wenn solche Studien vorliegen, kann der Stellenwert von Etodolac innerhalb einer antirheumatischen Therapie richtig eingeschätzt werden.

Literatur

- 1 J.D. Arnold et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 35: 716, 1984
- 2 I.L. Salom et al.: J. Clin. Pharmacol. 24: 240, 1984
- 3 D.C. Brater et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 38: 674, 1985
- 4 G. Jacob et al.: Adv. Ther. 2: 82, 1985
- 5 C. Waltham-Weeks: Curr. Med. Res. Opin. 10: 540, 1987
- 6 G. Jacob et al.: Curr. Ther. Res. 37: 1124, 1985
- 7 S.Y. Andelman: Clin. Ther. 5: 651, 1983
- 8 M. Sanda et al.: Curr. Ther. Res. 33: 782, 1983
- 9 L. Versichelen et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20: 236, 1982
- 10 M. Sanda et al.: Today's Ther. Trends 3: 1, 1985

Hinweis

pharma-kritik «elektronisch»

Seit dem letzten Jahr werden Satz und Layout von pharma-kritik «elektronisch» erstellt. Wir sind zwar nach wie vor auf die guten Dienste unserer Druckerei angewiesen; das Original jeder Ausgabe entsteht aber in seiner endgültigen Form im Computer unseres Redaktionsbüros. Auch die bedauerliche Blässe, welche einzelne der letzten Num-

mern aufwies, ist «hausgemacht». (Der Laserprinter war zu sparsam eingestellt.) Wir bitten um Entschuldigung; künftige Nummern sollten wieder gut lesbar sein.

Mehr und mehr finden sich Computer auch in Arztpraxen und Apotheken. Vielleicht gibt es Leserinnen und Leser, die schon jetzt ihre pharma-kritik lieber am Bildschirm lesen würden. Grundsätzlich wäre eine «Zustellung» via Telefonleitung und Modem durchaus möglich. Wir glauben aber, dass ein solches elektronisches Abonnement (noch?) auf ein zu geringes Echo stossen würde.

Dagegen werden wir bald zum ersten Mal einen pharma-kritik-Jahrgang auf Diskette anbieten können. Damit besteht dann die Möglichkeit, den vollständigen Jahrgang 1988 gebunden (wie bisher) oder neu auf Diskette nachzubeziehen.

Von grösserer Bedeutung ist die Einführung eines Fünfjahres-Index (1984-1988) auf Diskette. Dieser wird zur Zeit vorbereitet und sollte ebenfalls in wenigen Wochen, gleichzeitig mit einer gedruckten Version, zur Verfügung stehen. Zusammen mit einem einfachen Suchprogramm wird der Index auf Diskette ermöglichen, fünf pharma-kritik-Jahrgänge in Sekundenschnelle durchzusuchen. Das Angebot beschränkt sich vorläufig auf eine Version für MS-DOS-Computer (IBM und Kompatible). Einzelheiten finden sich auf dem Bestellformular, welches einer der nächsten pharma-kritik-Nummern beiliegt.

Etzel Gysling

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Anne-Catherine Guex (Wil), Ulf Käsemodel (Wil), Urspeter Masche (Wil)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)

Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzigen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.