

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 11	Nr. 6	28. März 1989
Roxithromycin (P. Schudel).....		21
Makrolid-Antibiotika – Erythromycin – Pneumonien – Akute Bronchitis – Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit – Streptokokken-Pharyngitis – Hautinfekte – Urogenitalinfekte		
Kommentar zu Omeprazol (A. L. Blum).....		23
Hat pharma-kritik immer recht? Keine Rede davon! (E. Gysling).....		23

Synopsis

Roxithromycin

P. Schudel

Roxithromycin (Rulid®) ist ein semisynthetisches Makrolid-Antibiotikum, das besonders zur Behandlung von Infektionen der Ohren-Nasen-Hals-Organe, der unteren Luftwege, der Haut und des Genitaltrakts empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Roxithromycin ist ein Äther-Oxim-Derivat von Erythromycin; es weist eine bessere Säurestabilität auf als Erythromycin. Wie die anderen Makrolide wirkt Roxithromycin bakteriostatisch durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese.

Sein antibakterielles Spektrum ist im wesentlichen mit demjenigen von Erythromycin identisch.¹ In vitro zeigt das Medikament eine zuverlässige Aktivität gegenüber den meisten Streptokokken (inkl. Pneumokokken), gegen *Listeria monocytogenes* und *Corynebacterium diphtheriae*, gegen Neisserien, *Branhamella catarrhalis*, Legionellen, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter* sp. und gegen Clostridien. Roxithromycin ist auch gegen Chlamydien, *Mycoplasma pneumoniae* und *Ureaplasma urealyticum* gut wirksam. Wie bei anderen Makroliden ist dagegen die Aktivität gegen Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und gegen *Bacteroides* sp. inkonstant. Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* sp. sind resistent.

Pharmakokinetik

Dank seiner hohen Säurestabilität wird Roxithromycin durch den Magensaft nicht hydrolysiert. Nach oraler Ver-

abreichung wird das Medikament rasch und zuverlässig resorbiert und ergibt innerhalb von etwa 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen.² Wenn Roxithromycin nach dem Essen eingenommen wird, so erfolgt die Resorption verzögert und die maximalen Plasmaspiegel sind niedriger.³ Roxithromycin wird im Blut zum grössten Teil an saures α_1 -Glykoprotein gebunden. Das Medikament wird wenig metabolisiert; es wird hauptsächlich mit dem Stuhl (etwa 60% in unveränderter Form, 40% als Metaboliten) ausgeschieden. Etwa 10% einer Dosis werden über die Nieren eliminiert. Die Metaboliten sind nicht oder nur wenig antimikrobiell wirksam. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei jungen, gesunden Personen rund 12 Stunden (Erythromycin hat eine viel kürzere Halbwertszeit von etwa 2 Stunden). Eine verlängerte Halbwertszeit (bis zu 25 Stunden) findet sich bei älteren Personen, bei Leber- und bei Niereninsuffizienz.^{2,4} Nach Angaben der Herstellerfirma ist aber in keinem Fall eine Dosisanpassung notwendig.

Wie andere Makrolide verteilt sich Roxithromycin aufgrund seiner Fettlöslichkeit gut in den Geweben. So werden u.a. in den Tonsillen, in den Lungen und im Urogenitaltrakt Gewebskonzentrationen erreicht, die deutlich über den minimalen Hemmkonzentrationen üblicher pathogener Keime liegen. Das Medikament gelangt aber praktisch nicht in den Liquorraum. Roxithromycin reichert sich innerhalb von Makrophagen und polynukleären Leukozyten an und eignet sich deshalb auch zur Behandlung von Infekten mit intrazellulär gelegenen Erregern (z.B. Chlamydien, Legionellen).

Klinische Studien

Roxithromycin ist in zahlreichen (vorwiegend offenen) Studien schon mehr als 5000 Patienten verabreicht worden. Die meisten Berichte über klinische Studien sind anlässlich von Symposien, die von der Herstellerfirma ver-

anstaltet wurden, vorgelegt und oft nur in Kurzform publiziert worden.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit (ausserhalb des Spitals erworbenen) *Pneumonien, akuten Bronchitiden oder Exazerbationen einer chronischen Bronchitis* Roxithromycin (2mal 150 mg/Tag) oder Doxycyclin (z.B. Vibramycin[®], 1mal 200 mg/Tag) während mindestens fünf Tagen. Bei 276 Personen konnte der Behandlungserfolg beurteilt werden; die klinische Heilungsrate war bei beiden Medikamenten gleichwertig (83% bzw. 84% Heilungen).⁵ In einer anderen Doppelblindstudie wurden 90 schwarze Grubenarbeiter mit *Pneumokokken-Pneumonie* entweder mit Roxithromycin (2mal 150 mg/Tag) oder Cefradin (Sefril[®], 2mal 1 g/Tag) behandelt. Mit beiden Antibiotika ergab sich klinisch in praktisch allen Fällen eine befriedigende Besserung; dagegen liessen sich bei rund einem Fünftel beider Gruppen nach 10 Tagen noch Pneumokokken im Sputum nachweisen.⁶ Roxithromycin hat bei Infekten der unteren Luftwege auch im Vergleich mit Erythromycin und Amoxicillin (Clamoxyl[®]) etwa gleichwertige Resultate gezeitigt.^{7,8}

Zwei einfachblinde Studien dienten dem Vergleich von Roxithromycin (2mal 150 mg/Tag oder 1mal 300 mg/Tag) mit Erythromycinäthylsuccinat (z.B. Erythrocin[®] ES; 4mal 400 mg/Tag) bei *Streptokokken-Pharyngitis*. Mit allen drei Behandlungsvarianten ergab sich in den meisten Fällen ein gutes klinisches Resultat.^{9,10} In der einen (kleineren) Studie waren jedoch 14 Tage nach Behandlungsbeginn bei 14 der 21 mit Roxithromycin Behandelten im Rachenabstrich noch Streptokokken nachweisbar, während dies nur noch bei 1 von 10 Patienten der Erythromycin-Gruppe der Fall war.¹⁰

Bei 76 Personen mit Infektionen der *Haut* und der *Weichteile* ergab ein doppelblinder Vergleich zwischen Roxithromycin (2mal 150 mg/Tag) und Doxycyclin (200 mg/Tag) klinisch und mikrobiologisch eine etwas (statistisch nicht signifikant) bessere Wirkung von Roxithromycin.¹¹

Auch bei *nicht-gonorrhöischen Urogenitalinfekten* (Urethritis, Zervikovaginitis) wurde Roxithromycin (1mal 300 mg/Tag) mit Doxycyclin (1mal 200 mg/Tag) verglichen. Diese Studie umfasste 86 Männer und 13 Frauen, dauerte mindestens 10 Tage und ergab ein gleichwertiges Resultat der beiden Antibiotika.¹² Gemäss einer offenen Studie ist bei nicht-gonorrhöischer Urethritis einmal täglich verabreichtes Roxithromycin (300 mg) mindestens so wirksam wie zwei tägliche Roxithromycin-Dosen.¹³

Bei *Kindern* ist Roxithromycin in verschiedenen offenen Studien in Dosen von 5 bis 10 mg/kg/Tag verabreicht worden. So ist das Medikament z.B. bei 101 Kindern mit ganz verschiedenen Infektionen (Streptokokken-Pharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Hautinfekte) erfolgreich eingesetzt worden; bei 15 bis 20% der Kinder mit Pharynx- und Hautinfekten fanden sich allerdings nach der Behandlung noch positive Bakterienkulturen.¹⁴

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen von Roxithromycin sind meistens gastro-intestinaler Natur (Nausea, Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfall). Ausserdem sind unter Roxithromycin Kopfschmerzen und vereinzelt Exantheme oder ein Anstieg der eosinophilen Leukozyten beobachtet worden. Wie unter Erythromycin (und anderen Antibiotika) kann unter Roxithromycin ein Anstieg der Leberenzyme auftreten.

Obwohl viele Autoren Roxithromycin als besser verträglich als das jeweilige Vergleichsmedikament bezeichnet haben, sind kaum signifikante Unterschiede zu Erythromycin dokumentiert.^{7,9,10} Gemäss einer Übersicht der Herstellerfirma werden nur etwa 4% der behandelten Patienten von unerwünschten Wirkungen betroffen.¹⁵ Aufgrund kontrollierter Studien^{6,7,12} ist aber mit einer Nebenwirkungsrate von 5 bis 10% zu rechnen.

Interaktionen

Roxithromycin beeinflusst die Kinetik von Theophyllin geringfügig;¹⁶ eine Reduktion der Theophyllindosis ist eventuell nötig. Andere Interaktionen konnten bisher nicht beobachtet werden. Andere Makrolid-Antibiotika erhöhen das Nekroserisiko von Mutterkornalkaloiden; die gleichzeitige Verabreichung von Roxithromycin und Mutterkornalkaloiden gilt deshalb als kontraindiziert.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Roxithromycin (Rulid[®]) steht als Tabletten zu 150 mg zur Verfügung, geeignet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. (Geeignete Darreichungsformen für kleinere Kinder sind zurzeit nicht erhältlich.) Infektionen mit sensiblen Keimen sollen mit 2mal 150 mg/Tag behandelt werden; die Verabreichung *einer* täglichen Dosis von 300 mg ist noch nicht genügend dokumentiert. Die Tabletten sollen eine Viertelstunde vor dem Essen eingenommen werden.

Das Präparat ist kassenzulässig. In der genannten Tagesdosis kostet es Fr. 7.15 täglich und ist damit etwas billiger als die meisten Erythromycin-Präparate (vier 500 mg-Erythromycin-Tabletten können, je nach Präparat, mehr als 10 Franken kosten).

Kommentar

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Roxithromycin lässt sich noch nicht definitiv festlegen. Die teilweise unbefriedigenden mikrobiologischen Resultate bei Streptokokken-Pharyngitis mahnen zur Vorsicht. Im übrigen scheint das neue Medikament aber Erythromycin ebenbürtig zu sein; zudem weist es den Vorteil einer längeren Halbwertszeit auf. Es ist möglich, dass Roxithromycin bei bestimmten Indikationen oder bei älteren Personen nur einmal täglich gegeben werden muss; weitere Studien sollten diesen Punkt noch klären. Sollten sich die bisher überwiegend positiven Erfahrungen bestätigen, so könnte Roxithromycin zum Makrolid-Antibiotikum der ersten Wahl werden.

Literatur

- 1 A. Bryskier et al.: in J.P. Butzler und H. Kobayashi (Herausgeber), *Macrolides: A Review with an Outlook on Future Developments*, p. 7, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 2 H.B. Lassman et al.: *J. Clin. Pharmacol.*28: 141, 1988
- 3 G. Segre et al.: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 55, 1988
- 4 Verschiedene Autoren: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 59, 61 und 63, 1988
- 5 J. Charpin et al.: *Path. Biol.*36: 548, 1988
- 6 B.J. Zeluff et al.: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*7: 69, 1988
- 7 A. Bertrand et al.: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 98, 1988
- 8 J.M. Hubrechts et al.: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 102, 1988
- 9 J.M. Herron: *J. Antimicrob. Chemother.*20: Suppl. B, 139, 1987
- 10 G.P. Melcher et al.: *J. Antimicrob. Chemother.*22: 549, 1988
- 11 P. Agache et al.: *J. Antimicrob. Chemother.*20: Suppl. B, 153, 1987
- 12 P. Morel et al.: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 108, 1988
- 13 A.H. van der Willigen et al.: *Eur. J. Clin. Microbiol.*5: 612, 1986
- 14 D. Stamboulian et al.: *Br. J. Clin. Pract.*42: Suppl. 55, 115, 1988
- 15 F. Blanc et al.: *J. Antimicrob. Chemother.*20: Suppl. B, 179, 1987
- 16 B. Saint-Salvi et al.: *J. Antimicrob. Chemother.*20: Suppl. B, 121, 1987

Kommentar

Omeprazol

Im pharma-kritik-Beitrag zum Thema «Omeprazol»¹ entdecke ich einen Kontrast zwischen den ersten 198 Zeilen und den beiden letzten: nach einer ausführlichen Beschreibung der hervorragenden Wirksamkeit und bisher guten Verträglichkeit des Medikamentes wird die Frage gestellt, «ob es richtig ist, Omeprazol ausserhalb von kontrollierten Studien einzusetzen».

Ich kann mir vorstellen, dass hier eine für das Verständnis wichtige Passage dem Rotstift zum Opfer gefallen ist, nämlich, dass der Einsatz des Omeprazols bei der Kurativtherapie der Ösophagitis und der Ulzera empfehlenswert ist, während eine Langzeittherapie in den seltenen Fällen, wo eine solche Indikation besteht, vorderhand noch in kontrollierten Studien erfolgen sollte.

Neben den im Artikel bereits erwähnten Argumenten erscheinen mir die folgenden Punkte wichtig:

1. Es wird von einer Erfahrung bei 3000 Patienten gesprochen. Schon im Oktober 1988 stand eine vollständige Dokumentation von 13'000 Kurativtherapien und 500 bis zu 5 Jahre dauernden Langzeittherapien zu Verfügung. Die Zahl der Kurativtherapien hat sich seither vervielfacht. Bei einem Stand von nur 3000 Behandlungen war ich selbst noch zurückhaltend; heute kann ich Omeprazol zur Kurativtherapie aller peptischen Erkrankungen empfehlen. Wie bei jedem neu eingeführten Medikament bleibt eine gewisse, wenn auch minimale, Unsicherheit hinsichtlich seltener Nebenwirkungen bestehen. Ich glaube, dass die Zahl von einer Million Omeprazol-Behandlungen, die zur Be-

seitigung dieser letzten Unsicherheit notwendig ist, bald erreicht sein wird.

2. Zur Frage der Karzinogenität von Omeprazol stehen schon heute gute Studien zur Verfügung, die ein günstiges Urteil zulassen. Beispielsweise ergab die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut von 122 während mindestens eines Jahres mit Omeprazol behandelten Patienten durch Solcia und Mitarbeiter, dass selbst unter einer hochdosierten Langzeittherapie keine Karzinoide oder deren Vorstufen entstehen. Auch dysplastische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

3. Ich bezweifle, dass beim Omeprazol «wie bei den H₂-Blockern eine chronische Verabreichung vorprogrammiert» ist. Wenn die Kurativtherapie derart problemlos wird wie mit Omeprazol, tritt die Notwendigkeit zur Verhütung von Rezidiven, im Falle der H₂-Blocker leider recht häufig notwendig, in den Hintergrund.

Ich könnte mir vorstellen, dass man die wirkliche Gefahr von Omeprazol nicht in den Nebenwirkungen, sondern in seiner «zu guten» Wirksamkeit sehen könnte. Die alle Rekorde sprengenden Verkaufserfolge der Histaminantagonisten führen möglicherweise zur Befürchtung, dass auch das Omeprazol kritiklos, ohne vorherige Diagnosestellung, zur Behandlung von Bagatellbeschwerden verwendet wird. Es besteht ferner die Gefahr, dass ein Patient zunächst scheinbar erfolgreich medikamentös behandelt wird, bis schliesslich – zu spät – ein Malignom als Ursache seiner Beschwerden erkannt wird. Diese Befürchtungen sind berechtigt, gelten aber für alle Ulkusmedikamente. Ich würde es begrüßen, wenn die Aerzte zu einer besseren Beachtung der zugelassenen Indikationen der Ulkusmedikamente angehalten werden könnten. Es scheint mir indessen nicht gerechtfertigt, auf Grund solcher Überlegungen dem Omeprazol als dem zur Zeit potentesten Ulkusmedikament Restriktionen aufzuerlegen.

André L. Blum

¹ B. Widmer: *pharma-kritik*11: 5, 1989

ceterum censeo

Hat pharma-kritik immer recht? Keine Rede davon!

Es gehört zu den Aufgaben von pharma-kritik, zu Fragen der Therapiewahl und des relativen Wertes einzelner Medikamente dezidiert Stellung zu nehmen. Unser Blatt dient seinen Leserinnen und Lesern nur dann, wenn wir

versuchen, das Resultat vergleichender Wertung möglichst *unzweideutig* auszusprechen. Dabei lässt es sich nicht vermeiden, dass pharma-kritik-Beurteilungen manchmal im Gegensatz zu anderen Interpretationen und Meinungen stehen. Wie zahlreiche Briefwechsel aus den letzten Jahren zeigen, haben für uns z.B. unerwünschte Wirkungen, aber auch Kostenüberlegungen ein anderes Gewicht als für die pharmazeutische Industrie.

Unsere Bemühung, Nutzen und Risiko aus einer *ganzheitlichen Sicht* des kranken Menschen heraus zu werten, ergibt aber auch Konflikte mit Kolleginnen und Kollegen, die ihr Spezialgebiet tangiert sehen. Die Meinung der Experten, welche selbst mit bestimmten Medikamenten oder Verfahren gearbeitet haben, verdient unbedingt Beachtung. Vielleicht bringt die Infusionstherapie mit Antidepressiva doch mehr als die orale Verabreichung dieser Medikamente. Vielleicht müssen einzelne Frauen wirklich viel unerwünschte Wirkungen in Kauf nehmen, um vor dem Rezidiv eines Mammakarzinoms geschützt zu sein. Vielleicht lohnt es sich tatsächlich, chronische «Beinbeschwerden» mit oralen Venenpharmaka zu behandeln. Beispiele dieser Art liessen sich noch in grosser Zahl anführen.

Deshalb hat pharma-kritik immer wieder auch Kommentare veröffentlicht, die ganz oder teilweise von der redaktionellen Meinung abweichen. Nicht zu jeder therapeutischen Frage lässt sich ein Konsensus finden. Die Veröffentlichung einer kontroversen Stellungnahme erlaubt in solchen Fällen, die pharma-kritik-Meinung unverwässert wiederzugeben, aber gleichzeitig zu zeigen, dass auch andere Meinungen vertretbar sind.

Besonders schwierig ist es, *neu* eingeführte Medikamente zu beurteilen. Die wichtige Aufgabe, *rasch* und *unabhängig* über neue Substanzen zu berichten, gehört unbedingt zu den Pflichten von pharma-kritik. Oft sind aber erst wenige Studien veröffentlicht, welche eine vergleichende Beurteilung ermöglichen. Die Zahl der Kolleginnen und Kollegen, welche über Erfahrungen mit dem neuen Mittel verfügen, ist meistens klein. Es darf auch nicht vergessen werden, dass solche Experten aus verschiedenen Gründen nicht immer ganz unbefangen sind.

So ist es z.B. durchaus einfühlbar, dass neue Therapien im eigenen Fachgebiet immer mit einem gewissen Enthusiasmus begrüsst werden. Vor diesem Enthusiasmus ist auch pharma-kritik nicht gefeit; einzelne Beurteilungen mögen deshalb auch einmal zu «positiv» ausfallen. (Dies ist jedenfalls die Meinung eines deutschen Kollegen, der aufgrund ungünstiger Erfahrungen in der Bundesrepublik Deutschland unsere Wertung, Chinolone seien «relativ atoxische Medikamente»¹ als blauäugig ablehnt.) Es ist oft sehr schwierig, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Medikamenten richtig einzuschätzen. Unser Blatt erhebt deshalb durchaus nicht den Anspruch, die einzig gültige Meinung zu vertreten.

Ob unsere Beurteilung von *Omeprazol* korrigiert werden muss, ist jedoch noch völlig offen. Wie aus dem Kommentar in dieser Nummer ersichtlich, ist Professor Blum der Meinung, Omeprazol verdiene eine weit positivere Wertung, als sie in unserer Ausgabe vom 28. Januar 1989 geäußert wird.² Ich möchte auf den Versuch verzichten, rechthaberisch alle von Prof. Blum angeführten Punkte zu entkräften. Immerhin muss zur Information angefügt werden, dass das «Advisory Committee» der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) Omeprazol vorläufig *nicht* zur Behandlung von Duodenalulzera zulassen will. (Die Indikation «Magenulkus» wurde in den FDA-Besprechungen noch nicht in Betracht gezogen.) Auch in der Therapie einer Ösophagitis soll die Anwendung auf therapieresistente Fälle und auf eine Dauer von maximal acht Wochen beschränkt bleiben.³ Zu einer Revision der pharma-kritik-Meinung zu Omeprazol besteht also vorderhand kein Anlass. Omeprazol ist nun aber in der Schweiz im Handel und ich kann nur hoffen, dass sich der von Prof. Blum vertretene Optimismus bestätigen wird.

Etzel Gysling

1 B. Holzer: pharma-kritik 10: 49, 1988

2 B. Widmer: pharma-kritik 11: 5, 1989

3 Scrip No. 1397: 24, 1989

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. P. Schudel, Medizinische Klinik A, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Prof. Dr. A.L. Blum, Division de gastro-entérologie, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne

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), Urs Peter 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 (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (St.Gallen), 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.