

# pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 16	Nr. 7	14. April 1994
<b>Azithromycin</b> (R. Majstorovic) .....		25
Ein neues Makrolidantibiotikum, das sich durch eine besonders lange Halbwertszeit auszeichnet. Es kann bei Infektionen der Atemwege, der Haut und der Weichteile sowie bei nicht-gonorrhöischer Urethritis eingesetzt werden. Diese Erkrankungen lassen sich allerdings auch mit kostengünstigeren Antibiotika gut behandeln.		
<b>Negativlisten: der falsche Weg</b> (E. Gysling).....		27

## Synopsis

### Azithromycin

R. Majstorovic

Azithromycin (Zithromax®) ist ein neues Makrolidantibiotikum, das insbesondere zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, von Haut- und Wundinfektionen sowie von urogenitalen Chlamydieninfekten empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Azithromycin unterscheidet sich von Erythromycin lediglich durch die Erweiterung des Laktonrings um eine tertiäre Aminogruppe. Es gilt als Prototyp einer neuen Klasse von fünfzehngliedrigen Makroliden, den Azaliden.<sup>1</sup> Wie andere Makrolide wirkt es antibakteriell, indem es durch Bindung an die 50S-Ribosomen-Einheit der Bakterienzelle die Proteinsynthese hemmt.

Sein *antibakterielles Spektrum* ist demjenigen anderer Makrolidantibiotika sehr ähnlich. In vitro ist Azithromycin gegen die meisten Gram-positiven Keime etwas weniger aktiv als Erythromycin; dagegen weist es eine gute Aktivität auf gegen verschiedene Gram-negative Erreger (z.B. *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*).<sup>2</sup> Auch die meisten Stämme von *Haemophilus influenzae* und von *Neisseria gonorrhoeae* sind auf Azithromycin empfindlich. Erreger, die auf Erythromycin resistent sind, sind aber in der Regel auch auf Azithromycin resistent. Sehr gut wirksam ist Azithromycin gegen die bakterienähnlichen Mykoplasmen und Chlamydien.

#### Pharmakokinetik

Dank seiner Säurestabilität wird Azithromycin durch den Magensaft nicht hydrolysiert. Nach oraler Einnahme wird

das Medikament rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt etwa 37%.<sup>3</sup> Azithromycin verteilt sich rasch in den Geweben und erreicht unter anderem in den Tonsillen, in der Lunge und in der Cervix uteri Gewebekonzentrationen, die ein Mehrfaches über der Plasmakonzentration liegen. Auch im Sputum werden hohe Konzentrationen erreicht. Die *terminale Plasmahalbwertszeit von 2 bis 4 Tagen* entspricht der Gewebahalbwertszeit. Etwa 35% einer Dosis werden in der Leber zu inaktiven Verbindungen metabolisiert. Rund 50% werden mit Galle und Stuhl unverändert ausgeschieden, im Urin findet sich nur wenig unverändertes Azithromycin.

#### Klinische Studien

Sehr zahlreiche, vorwiegend offene Studien belegen die Wirksamkeit von Azithromycin bei verschiedenen Infektionen. Das Medikament hat sich besonders bei Infektionen der Atemwege, Mittelohrentzündungen, nicht-gonorrhöischen Infekten der Urogenitalorgane sowie bei Haut- und Weichteilinfekten als wirksam gezeigt. Azithromycin wurde mit anderen Makroliden, Penicillinen, oralen Cephalosporinen und weiteren Antibiotika verglichen.

Bei Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und Pneumonie erhalten Erwachsene jeweils eine Gesamtdosis von 1500 mg Azithromycin. In frühen Studien wurde diese Dosis auf *fünf Tage* verteilt (initial 500 mg, dann an vier weiteren Tagen 250 mg/Tag); in neueren Studien wurde die Behandlung auf *drei Tage* (500 mg/Tag) beschränkt. Ein Beispiel: In einer Doppelblindstudie erhielten 275 Patienten mit akuter oder akut exazerbierter *Bronchitis* während drei Tagen Azithromycin oder während fünf Tagen Amoxicillin (z.B. Clamoxyl®, 3mal täglich 500 mg). Mit beiden Therapien liess sich bei etwa 90% eine klinische Besserung und bei rund 80% eine bakteriologische Heilung erreichen.<sup>1</sup> Durch *Haemophilus influenzae* verur-

sachte Bronchitis-Exazerbationen wurden in einer Studie von Azithromycin ebenso gut wie von Amoxicillin beeinflusst,<sup>4</sup> in einer anderen Studie war das Medikament jedoch ungenügend wirksam gegen Haemophilus-Infekte.<sup>5</sup> Kinder können bis zum Alter von 12 Jahren während drei Tagen mit einer Dosis von 10 mg/kg/Tag behandelt werden. Diese Azithromycin-Dosierung wurde zum Beispiel in einer offenen, randomisierten Studie bei 389 Kindern mit akuter *Otitis media* mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®, 3mal täglich 13,3 mg/kg während 10 Tagen) verglichen. Bei 93% der mit Azithromycin behandelten und bei 97% der mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Kinder wurde eine Besserung oder Heilung erreicht.<sup>6</sup>

Bei *nicht-gonorrhoeischen Infekten* der Urogenitalorgane (Urethritis, Zervizitis) lässt sich mit einer einzigen Azithromycin-Dosis von 1 g ein ebenso gutes Resultat wie mit einer zehntägigen Doxycyclin-Behandlung (z.B. Vibramycin®, 200 mg/Tag) erreichen. In der Regel können so Infekte mit Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum bei rund 90% der Betroffenen behoben werden.<sup>1</sup> Bei urogenitaler *Gonorrhoe* sind die Resultate weniger eindeutig. Immerhin wurde mit einer hohen Azithromycin-Einmaldosis (2 g) in einer Studie, die 724 Gonorrhoe-Patienten umfasste, ein gleich gutes Resultat wie mit einer Einmaldosis von Ceftriaxon (Rocephin®, 250 mg) erreicht. Mit beiden Medikamenten waren rund 98% der nachkontrollierten Patienten geheilt.<sup>7</sup> In der Schweiz wird jedoch zurzeit beim Vorhandensein einer Gonokokken-Infektion von Azithromycin abgeraten. Azithromycin ist ausserdem bei Lyme-Borreliose, Mycobacterium-avium-Infekten und Toxoplasmose bei AIDS-Patienten sowie zur Eradizierung von Helicobacter pylori eingesetzt worden.<sup>1</sup> Eine definitive Beurteilung dieser Indikationen ist noch nicht möglich.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Rund 12% aller mit Azithromycin behandelten Personen klagten über unerwünschte Wirkungen. Am häufigsten werden *gastrointestinale Probleme* (Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen), Kopfschmerzen und Schwindel beobachtet.<sup>8</sup> Vereinzelt steigen die Leberenzymwerte an; in seltenen Fällen ist eine cholestatische Hepatitis aufgetreten. Ototoxische Effekte und Exantheme sind sehr selten. Die in der erwähnten Studie verwendete hohe Einmaldosis von 2 g verursachte bei etwa 35% der Behandelten gastrointestinale Probleme.<sup>7</sup> Im ganzen kann angenommen werden, dass das neue Medikament ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie andere Makrolide aufweist. Ob es allenfalls weniger gastrointestinale Probleme verursacht als Erythromycin, ist noch ungenügend dokumentiert.

### *Interaktionen*

Azithromycin verstärkt wahrscheinlich die Toxizität von Ergot-Alkaloiden und die Wirkung von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Einnahme von Azithromycin und Antazida

wird die maximale Plasmakonzentration um bis zu 30% reduziert.

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Azithromycin wird als Kapseln zu 250 mg, als Suspension zu 200 mg/5 ml und als Sachets zu 100, 200, 300, 400 und 500 mg angeboten. Das Medikament ist kassenzulässig. In der Schweiz wird heute für die meisten Indikationen nur noch die Dreitagesbehandlung empfohlen (Erwachsene: 500 mg/Tag, Kinder bis zu 12 Jahren: 10 mg/kg/Tag). Nicht-gonorrhoeische Urogenitalinfekte sollen mit einer Einmaldosis von 1 g behandelt werden.

Das Medikament ist eine Stunde *vor* oder zwei Stunden *nach* der Mahlzeit einzunehmen. Die Verabreichung von Azithromycin während der Schwangerschaft oder Stillzeit ist kaum dokumentiert; das Medikament sollte deshalb während diesen Zeiten vermieden werden. Auch bei Leberfunktionsstörungen und fortgeschrittenem Nierenversagen soll Azithromycin nicht verschrieben werden.

Die Kosten einer üblichen Dreitagesbehandlung eines Erwachsenen (1,5 g) betragen 62 Franken und unterscheiden sich somit kaum von denjenigen einer zehntägigen Behandlung mit Erythromycin.

### **Kommentar**

*Ein Medikament, das nur während drei Tagen einmal täglich (oder gar nur ein einziges Mal) eingenommen werden muss und dennoch eine zuverlässige antibakterielle Wirkung entfaltet, verdient zweifellos unser Interesse. Besonders bei Kindern, denen die Einnahme von Arzneimitteln oft Mühe macht, ist ein solches Antibiotikum attraktiv. Azithromycin ist zudem eine recht gut dokumentierte Substanz.*

*Dennoch sind ein paar Vorbehalte anzubringen: Ausser bei atypischen Pneumonien gelten Makrolide nicht als Mittel erster Wahl, sondern eher als mögliche Alternative bei den Indikationen, denen die mit Azithromycin durchgeführten Studien galten. Nicht selten sind die entsprechenden Medikamente erster Wahl heute als verhältnismässig preisgünstige Generika erhältlich (z.B. Amoxicillin). Es ist auch nicht gesichert, dass sich bei einer Streptokokken-Pharyngitis das rheumatische Fieber mit Azithromycin zuverlässig verhüten lässt. Ob es in Anbetracht der hohen Gewebsspiegel ganz bedeutungslos ist, dass die Azithromycin-Plasmaspiegel vergleichsweise niedrig sind, ist ebenfalls nicht restlos geklärt.*

### *Literatur*

- 1 Peters D et al. Drugs 1992; 44: 750-99
- 2 Pechere JC. Int J Antimicrob Agents 1993; 3 (Suppl 1): 53-61
- 3 Lalak NJ, Morris DL. Clin Pharmacokin 1993; 25: 370-4
- 4 Mertens JCC et al. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1446-59
- 5 Davies BI et al. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 743-51
- 6 Schaad UB. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl E): 81-88
- 7 Handsfield HH et al. Sex Transm Dis 1994; 21: 107-11
- 8 Hopkins S. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl E): 111-7

## Negativlisten: der falsche Weg

Nicht zu Unrecht sind auch in der Schweiz die *hohen Arzneimittelkosten* unter Beschuss geraten. Zwar trifft es zu, dass ihr Anteil an den gesamten Gesundheitskosten in der Schweiz mit rund 12% nicht besonders hoch liegt. Die Steigerung in den letzten Jahren - von etwa 2,5 Milliarden im Jahr 1988 auf 3,5 Milliarden Franken im Jahr 1993 - ist aber eindrucksvoll. Es leuchtet daher ein, dass die scheinbar unaufhaltsame Steigerung gebremst werden müsste. Neuerdings sind sogenannte *Negativlisten*, die über viele Jahre eine Art Schattendasein geführt haben, plötzlich zum scheinbar geeignetsten Instrument zur Kosteneindämmung erklärt worden.

Negativlisten enthalten nach der Definition der Krankenkassen «Medikamente, Präparate, Sanitätsartikel und medizinische Hilfsmittel, welche von den Krankenkassen nicht übernommen werden und deshalb vom Anbieter dem Versicherten direkt verrechnet werden müssen». Zu dieser Kategorie von «Nichtpflichtleistungen» gehören unter anderem Medikamente, für die Publikumsreklame bewilligt ist; Medikamente, die zur Prävention von Krankheiten oder zur Empfängnisverhütung dienen; Badezusätze; Medikamente zur Pflege von Kontaktlinsen und einige andere.

Leserinnen und Leser, denen unser Blatt schon lange vertraut ist, erinnern sich vielleicht an meinen Kommentar zu «positiven und negativen Listen» aus dem Jahr 1985. Seither hat sich die Situation insofern verändert, als Negativlisten viel sturer durchgesetzt werden. Eine neue Beurteilung drängt sich auf. Um es vorweg zu nehmen: ich halte Negativlisten für einen *besonders schlechten* Weg zur Kostenreduktion.

Seit Jahren verteidige ich die Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie. Eben erst hat unsere Gruppe ein Buch herausgegeben, das die Tugenden eines eingeschränkten Arzneimittelsortimentes herausstreicht. Was kann mich veranlassen, eine nach den oben genannten Kriterien erstellte Negativliste abzulehnen?

Das wichtigste Argument gegen Negativlisten ist meines Erachtens die Tatsache, dass solche Listen *nicht nach den Überlegungen einer rationalen Pharmakotherapie* zusammengestellt sind. Vorwiegend nach Finanzkriterien denkt mir die Negativliste gewissermassen vor, was «richtige» (sozusagen positive) und was negativ gewertete (minderwertige?) medizinische Massnahmen sind. Ich gebe zu, dass ich hier eine Art von «gut feeling» zum Ausdruck bringe. Tatsächlich ist es aber so, dass eine Negativliste (sofern sie wirklich appliziert wird) mich in der Freiheit,

die mir adäquat erscheinende Medizin zu verschreiben, einschränkt. Ich halte es für ganz und gar absurd, dass ich beispielsweise ohne weiteres das teuerste Doxycyclin-Präparat (Vibramycin®) verschreiben kann, dass aber mein Patient oder meine Patientin bestraft wird, wenn ich ein Präparat wie Kafa® verschreibe, für das Publikumswerbung gemacht wird.

Ein anderes Beispiel: es ist gar nicht so selten, dass ich jemandem nach einer akuten Erkrankung ein Multivitaminpräparat verschreiben möchte. Natürlich ist mir bewusst, dass beim Nutzen eines solchen Mittels ein ausgeprägter Placeboeffekt mitspielt. Oft entspricht aber die Frage nach einem «Stärkungsmittel» einem echten Bedürfnis. Andere Ärzte mögen andere Mittel bevorzugen: *ist das wirklich so schlecht* und müssen solche therapeutische Massnahmen unbedingt als negativ eingestuft werden? Es will mir nicht einleuchten, weshalb die medizinisch geschulte Person, die sich täglich für ihre Patientinnen und Patienten einsetzt, nicht über den individuellen Nutzen eines Medikamentes entscheiden kann, wenn es sich um ein Präparat aus einer bestimmten Kategorie handelt. (Es ist ja im übrigen nicht anzunehmen, dass es sich bei den freiverkäuflichen Präparaten um minderwertige Mittel handelt.)

In die Negativliste gehören unter anderem «Medikamente, die zur *Prävention von Krankheiten* ... dienen». Wer nicht selbst praktiziert, weiss nicht, wie mühsam es sein kann, eine Krankenkasse davon zu überzeugen, dass Chloroquin (z.B. Nivaquine®) nicht nur zur Malariaprophylaxe, sondern auch zur Behandlung von Krankheiten verwendet wird. In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich auch die Frage, was denn die Begriffe «Krankheit» und «Prävention» bedeuten. Ein Mensch *leidet* ja primär gar nicht an einem zu hohen Blutdruck oder an zu hohen Cholesterinwerten. Dennoch wird die entsprechende Behandlung – Prävention von Komplikationen – diskussionslos bezahlt. Den Komplikationen einer Malaria oder einer Tetanus-Infektion vorzubeugen, ist dagegen ein mit negativen Vorzeichen versehenes Privatvergnügen.

Negativlisten orientieren sich nicht an rationaler Pharmakotherapie, sondern an äusseren Kriterien wie Publikumswerbung oder Erhältlichkeit in Drogerien. So entsteht für mich der Eindruck, *Negativlisten seien fast nie konsequent*. Wenn man beispielsweise nach einer «Rheumasalbe» Ausschau hält, wird man fast mit Sicherheit die eine oder andere finden, die von der Krankenkasse bezahlt wird, während andere aus (nicht-therapeutischen Gründen) abgelehnt wird. Oft sind es einfache, zuverlässige Mittel, denen die Gnade der Kasse verweigert wird.

Eine besondere Abneigung scheinen die für Negativlisten Verantwortlichen gegen Mittel zu hegen, die zur Behandlung ohne massiven Chemieeinsatz dienen können. Warum darf es nicht *mein* Entscheid sein, einmal Euceta® mit Kamille und Arnika (Negativliste) statt z.B. des viel teureren Felden® -Gels (kassenzulässig) zu verordnen? Wes-

halb soll ich nicht einmal Meersalz für Bäder (Negativliste) verschreiben statt eines Schwefelbad-Zusatzes wie Thiorubrol® (kassenzulässig)? Viele weitere Beispiele liessen sich anführen, die alle zeigen, dass sich eine Therapie mit Mitteln aus einer Negativliste durchaus vertreten lässt.

Man könnte meinen, unsere Krankenkassen hätten es mit ungewöhnlich verschreibungswütigen Ärzten und mit hoffnungslos pillensüchtigen Kranken zu tun. Dabei ist genau das Gegenteil der Fall: Bekanntlich wird ja ein beträchtlicher Teil der Medikamente ohne Rezept, über den Tisch der Apotheken und Drogerien (daher die Bezeichnung *OTC: over the counter*) erworben, ohne dass die Krankenkassen auch nur einen Rappen beitragen müssen. Es gibt *kein anderes Land*, in dem der relative Anteil der OTC-Medikamente so hoch ist wie in der Schweiz! Diese Tatsache macht doch offensichtlich, dass die Schweizerin und der Schweizer die Krankenkasse durchaus nicht missbrauchen.

Was die Verschreibungsgewohnheiten der Schweizer Ärztinnen und Ärzte anbelangt, hat erst vor wenigen Monaten eine Studie offenbart, dass bei uns sehr zurückhaltend *konservativ verordnet* werde. Dass wir in der Schweiz nicht jedem Modemittel gleich auf den Leim gehen, ehrt uns und sollte uns eigentlich das Vertrauen der Kassen einbringen.

Es verwundert, dass die Krankenkassen heute einerseits sinnvolle Mittel wie rezeptfrei erhältliche Medikamente und Präventivmassnahmen mit dem Negativ-Etikett versehen, andererseits aber mit Spezialversicherungen werben, welche die *Kosten völlig irrationaler Verfahren* übernehmen. Ob den Kassen als Fernziel vorschwebt, Medikamente überhaupt nur noch denjenigen Versicherten zu bezahlen, die eine Zusatzversicherung abschliessen? Wie dem auch sei: das Vorgehen erweckt in mir das unangenehme Gefühl, es gehe in erster Linie um eine Machtdemonstration.

Grundsätzlich sollten nämlich Ärztinnen und Ärzte über die Wahl der geeigneten Medikamente entscheiden und nicht Kassenmanager. Ich befürworte deshalb ein ganz liberales System, da ich überzeugt bin, dass sich eine gute Behandlung nicht durch Listen vorschreiben lässt, wohl aber durch einen kritischen Sinn und stetige Fortbildung. An diesen beiden Ingredienzien fehlt es meines Erachtens in der Schweiz durchaus nicht.

Was lässt sich aber tun, um – *ohne Negativlisten* – eine weitere Zunahme der Kosten zu verhindern?

Ich halte es für realisierbar, die *Preise* mindestens für die schon länger verfügbaren (besser aber für alle) Medikamente *um etwa ein Viertel zu senken*. Vielleicht sollten wir für einmal doch von unseren Nachbarn lernen und das deutsche System der Festbeträge in moderater Weise übernehmen.

Gleichzeitig sollte die *Kostenbeteiligung der Behandelten erhöht* werden, z.B. auf 20%. Diese beiden Massnahmen

hätten zusammen zur Folge, dass die Kassen tatsächlich weniger bezahlen müssten, die Versicherten jedoch nicht unsinnig belastet würden. Es ist mir bewusst, dass dabei auch die Einnahmen der Industrie sowie der Apotheker und der selbstdispensierenden Ärzte abnehmen würden. Wenn man aber bedenkt, wie sehr die Umsätze in den letzten Jahren zugenommen haben, kann dieser Verlust als tragbar bezeichnet werden. Wenn die Medikamentenkosten nicht weiter ansteigen sollen, so sind ja Verzicht wohl unvermeidlich. Im Gegensatz zum System der Negativlisten entsteht bei meinem Vorschlag eine Art *Opfersymmetrie*, die eigentlich allen einleuchten müsste.

Etzel Gysling

---

*Mitarbeiterin dieser Ausgabe:*

Dr. Renate Majstorovic, CH-9500 Wil

---

#### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil  
Telefon 073 - 238 - 111 – Telefax 073 - 238 - 121

Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Thomas Kappeler  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1994 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.