



arznei-telegramm

FAKTEN UND VERGLEICHE FÜR DIE RATIONALE THERAPIE

Mai 1982

5 | 82

ÜBERSICHT

Seite 46/47/48

Erfolge und Mißerfolge der medikamentösen Gallensteinauflösung

Die Diskussion zwischen Chirurgen und Internisten, ob man dem operativen Vorgehen oder der medikamentösen Auflösung der Gallensteine den Vorzug geben soll, hält an. Beide Seiten halten gute Argumente parat, die man im Einzelfall sorgfältig abwägen sollte, bevor die Therapieentscheidung fällt.

QUALITÄTSKONTROLLE

Seite 48

Kortikosteroidhaltige Dermatika im Qualitätsvergleich

THERAPIEKRIK

Seite 49

Bewertung verschiedener Betarezeptorenblocker für die Postmyokardinfarkt-Behandlung

KORRESPONDENZ

Seite 49/50

Leser nehmen zu den meistverordneten Arzneimitteln Stellung.

NACHRICHTEN

Seite 51

Nichtsteroide Antirheumatika nur in der Akutphase – Anabolikum Methandrostenolon (DIANABOL) wird weltweit aus dem Handel gezogen – Hirnatropie bei chronischer Anwendung von Diazepam (VALIUM u. a.)?

NEBENWIRKUNGEN

Seite 51/52

Thrombozytenaggregationshemmer Ticlopidin (TIKLID) verursacht hämatologische Komplikationen. – Lederspray als Ursache eines Atemnotsyndroms

STICHWORTVERZEICHNIS DIESER AUSGABE

| | | | |
|--------------------------|-------|---------------------------|----|
| AMPHO- | | Metoprolol | 49 |
| MORONAL | 50 | Nadolol | 49 |
| Anabolika | 51 | PANTHENOL | |
| Atemnotsyndrom | 52 | Digitalis | 50 |
| Atenolol | 49 | DOCITON | 49 |
| ASPIRIN | 52 | EUGLUCON | 45 |
| Azetylsalicylsäure | | FRIGEN | 52 |
| | 52 | FRUBIENZYM | 50 |
| BELOC | 49 | Glibenclamid | 45 |
| Benzin | 52 | HEKBILIN | 46 |
| BEPANTHEN- | | Herzinfarkt | 49 |
| Salbe | 50,51 | Indometazin | 49 |
| Betarezeptoren- | | ISOKET-Spray | 50 |
| blocker | 49 | KORTIKOID- | |
| BRISERIN | 50 | SALBE | |
| Chenodesoxychol- | | RATIOPHARM | 48 |
| säure | 46 | Kortikosteroide | 48 |
| CHENOFALK | 46 | Lederspray | 52 |
| CHOLANORM | 46 | Lithocholsäure | 47 |
| Cholelithiasis | 46 | LITRADERM | 48 |
| CHOLIT-URSAN | 47 | LOPRESOR | 49 |
| CODIPRONT | 50 | Lungenfibrose | 52 |
| Colestyramin | 47 | Methandrostenolon | |
| DEXALOCAL | 48 | | 51 |
| DIANABOL | 51 | Methylenchlorid | 52 |

Leitartikel**FRAGEN ZUR PREISGESTALTUNG DES ANTIDIABETIKUMS GLIBENCLAMID (EUGLUCON N)**

Von Boehringer Mannheim und der Hoechst AG wird als neues Antidiabetikum EUGLUCON N mit einem Gehalt von 3,5 mg Glibenclamid pro Tablette eingeführt (ebenfalls erhältlich: SEMI-EUGLUCON N mit halbiertem Wirkstoffgehalt). Neu ist an dieser Zubereitungsform die Mikronisierung der Wirksubstanz. Gegenüber EUGLUCON wurde die Wirkstoffoberfläche vergrößert. Hierdurch soll die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Resorption und Bioverfügbarkeit des Glibenclamid erhöht worden sein. EUGLUCON N erlaubt den Herstellern, 30 % Wirkstoff einzusparen, ohne dabei wesentliche Preiszugeständnisse an den Markt machen zu müssen.*

Nach Berechnung des arznei-telegramm haben die Kosten des Wirkstoffs Glibenclamid am Fabrikabgabepreis von EUGLUCON N einen Anteil von etwa 0,8 %: Mit 1 kg Glibenclamid lassen sich rund 9.500 Packungen zu 30 Tabletten EUGLUCON N herstellen im Apothekenabgabewert von ca. DM 204.000,-; das entspricht ca. DM 100.000,- Erlös auf der Basis des Fabrikabgabepreises. Der Preis des Wirkstoffs Glibenclamid, dies sollen staatsanwaltliche Untersuchungen zur Aufdeckung von EUGLUCON-Fälschungen gezeigt haben, beträgt DM 500,- bis DM 800,- pro Kilogramm.

Im Juli 1983 laufen die EUGLUCON-Patente aus. Die plötzliche Umstellung auf „vollständige Bioverfügbarkeit“ erschwert dem nachdrängenden Wettbewerb, rechtzeitig die amtliche Verkaufserlaubnis für Imitate zu erlangen. Für die arzneimittelrechtlich erforderliche Stabilitätsprüfung benötigen EUGLUCON-N-Konkurrenten 18 Monate.

Dem Vernehmen nach kann auf Antrag der Hersteller die EUGLUCON-Zulassung beim Bundesgesundheitsamt zurückgezogen werden. Damit würde die Geschäftsgrundlage des stark zunehmenden EUGLUCON-Reimports aus Italien (Großhandelsjahresumsatz: über 1,4 Millionen DM) entfallen.

Die in arznei-telegramm 10 (1981), 88 mitgeteilten Differenzen des EUGLUCON-Abgabepreises in verschiedenen europäischen Ländern – 30 Tabletten des Antidiabetikums kosten beispielsweise in Spanien DM 6,08 statt DM 23,90 wie in der Bundesrepublik – hat das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen in Bonn aufgegriffen.

In einigen europäischen Ländern würden die Pharmapreise zwischen Anbietern und Nachfragern ausgehandelt. Gäbe es hierzulande italienische oder spanische Preisbildungsmechanismen, könnte die deutsche Gesetzliche Krankenversi-

* In EUGLUCON N wurde die Wirksubstanz um 28 % teurer (von DM 159,- auf DM 204,- pro Gramm). Das neue Präparat ist jedoch gegenüber EUGLUCON um rund 10 % billiger geworden, da es niedriger dosiert wird.

cherung von den allein für dieses Mittel aufgewendeten 310 Millionen DM über 70 % einsparen – nämlich 220 Millionen DM.

Um die Aufklärung dieser Preisunterschiede sollte sich nach Auffassung deutscher Verbraucherverbände das Bundeskartellamt bemühen.

Eigenrecherche / Kölner Stadtanzeiger vom 30. April 1982

Übersicht

ERLÖSUNG DURCH AUFLÖSUNG?

... die medikamentöse Therapie der Gallensteine

In Heft 8/79 berichteten wir über den Nutzen, die Risiken und Kosten der medikamentösen Gallensteinauflösung. Inzwischen wurden weltweit weitere Studien durchgeführt, so daß die Empfehlungen zur medikamentösen Gallensteinauflösung weiter präzisiert werden können (Nicht berücksichtigt werden hier Medikamente, die über einen Drain in die Gallenwege gegeben werden).

PATHOPHYSIOLOGIE: Cholesterin wird von der Leber in die Gallenwege abgegeben und durch Gallensäuren in Lösung gehalten. Eine Störung dieses Gleichgewichtes mit dem Überwiegen von Cholesterin kann zur Kristallisation führen – zum Gallenstein. Dieser krankhafte Vorgang beruht entweder auf einer Störung der Leberfunktion

- Erhöhung der Cholesterinsekretion,
- Rückgang der Gallensalzproduktion

oder der Gallenblase und -wege

- Entzündungen,
- Stase

oder des Ileums

- eingeschränkte Rückresorption der Gallensäuren (mehr als 30 % eingeschränkt)

oder auf einer Kombination dieser Störungen.

VERBREITUNG: In Westeuropa haben ca. 10 % der Einwohner Gallensteine. Über 90 % der Steine sind Cholesterinsteine, knapp 10 % Pigmentsteine. 70 % der Cholesterinsteine bestehen zu mehr als 70 % aus Cholesterin.

DIAGNOSTIK: Cholesterinsteine sind glatt und rund. Ein einzelner Stein kann taubeneigroß werden. Pigmentsteine messen meist weniger als 10 mm im Durchmesser. Sie haben eine körnige Oberfläche. In der Röntgenleeraufnahme kann man reine Cholesterin- und reine Pigmentsteine wegen ihres fehlenden Kalkgehaltes nicht erkennen. In den Aufnahmen mit Kontrastmittel sind sie lediglich als Aussparungen zu sehen.

Nur unverkalkte Cholesterinsteine eignen sich zur medikamentösen Auflösung. Liegt eine zentrale Verkalkung unter 3 mm im Durchmesser vor oder eine geringgradige Verkalkung der Schale, kann eine Auflösung trotzdem verursacht werden.

Bei nicht schattengebenden Steinen gelten als Hinweis auf Cholesterinsteine: „schwebende“* Steine (das sind fast immer Cholesterinsteine), zahlreiche Steine (11 und mehr), eine glatte Oberfläche, keine zentrale Verkalkung und eine Größe von häufig 7 mm und mehr im Durchmesser.¹

Die Prognose der Therapie kann vor Beginn durch die Analyse des Gallensaftes recht gut beurteilt werden. Dieses Vorgehen ist jedoch zur Zeit routinemäßig nicht durchführbar.

* schwebende Steine: Sie ordnen sich bei der Röntgenaufnahme im Stehen horizontal an. Sie haben ein geringes spezifisches Gewicht und schwimmen auf der Gallenflüssigkeit. Es handelt sich dabei um junge Steine (bis zu einem Jahr).

THERAPIE: Zur medikamentösen Steinauflösung stehen *Chenodesoxycholsäure* (auch CDC oder *Chenosäure*) und *Ursodesoxycholsäure* (auch UDC oder *Ursosäure*) zur Verfügung. Die Therapiedauer muß für beide Medikamente mit 1 bis 2 Jahren veranschlagt werden. Danach kann eine intermittierende Therapie nötig werden.

Die medikamentöse Auflösung sollte in Betracht gezogen werden

- bei nicht-schattengebenden Steinen, besonders wenn sie „schweben“ und wenn sich von Form und Anordnung Cholesterinsteine vermuten lassen,
- wenn ein erhöhtes Operationsrisiko besteht (ab 45 und noch höher nach dem 60. Lebensjahr, bei Herz-Kreislaufkrankheiten u. a.) und
- wenn der Patient inoperabel ist.

Die medikamentöse Therapie sollte abgebrochen werden, wenn

- nach 6 bis 12 Monaten kein Erfolg nachzuweisen ist,
- zwei Monate nach der vollständigen Steinauflösung vergangen sind,
- der Patient jung ist und eine kurze Therapiedauer keinen Erfolg zeigt und
- Symptome wie Ikterus oder Koliken unter der Therapie auftreten.

Die medikamentöse Therapie sollte nicht begonnen werden

- bei verkalkten Steinen, bei Pigmentsteinen,
- wenn mehr als 50 % der Fläche der Gallenblase mit Steinen ausgefüllt sind (Röntgenbild) und
- beim Vorliegen einer Kontraindikation.

Unter der medikamentösen Therapie sollte der Erfolg sonographisch kontrolliert werden. Kann nach 6 bis 12 Monaten keine eindeutige Aussage gemacht werden, so ist eine Röntgenuntersuchung nicht zu vermeiden. Zum Abschluß bzw. vor dem Abbruch der Therapie sollte sie ebenfalls durchgeführt werden.

Nach Abschluß der Therapie sind in größeren Abständen Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfehlenswert. Unter der Behandlung sind zumindest Transaminasen und Blutfette zu kontrollieren.

MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE: Eine prophylaktische Behandlung ist nicht zu empfehlen. Werden erneut Gallensteine diagnostiziert, so kann abermals eine medikamentöse Auflösung erwogen werden.

Ob Patienten mit einem „stillen“ Gallenstein, d. h. ohne jede Symptomatik, behandelt werden sollten, ist Gegenstand der Diskussion. Vor jeder Behandlung ist zu bedenken, daß schätzungsweise 70 % dieser Patienten bis an ihr Lebensende keinerlei Symptomatik entwickeln werden.

Die **Rezidivquote** nach medikamentöser Steinauflösung wird von einigen Autoren mit 20 % angegeben. In einer Studie von 1982 mit dem ungewöhnlich langen Überwachungszeitraum von 7,5 Jahren werden Steinrezidive bei 50 % der behandelten Patienten beobachtet.² 84 % der Rezidive traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapieende auf. Ob ein Rezidiv verhindert oder verzögert werden kann, wenn die Patienten Weizenkleie einnehmen, ist nicht gesichert, jedoch nicht unwahrscheinlich.

*Chenodesoxycholsäure*³ (CHENOFALK, CHOLANORM, HEKBILIN)

Sie kommt beim Menschen als natürliche Gallensäure vor. Wie exogen zugeführte *Chenodesoxycholsäure* letztlich wirkt, ist unklar. Es werden drei Mechanismen diskutiert:

- Hemmung der Cholesterinsekretion der Leber,