

Jahrgang 37

Nummer 12/2015

Dexlansoprazol (UP. Masche)	45
Das aktive (rechtsdrehende) Enantiomer von Lansoprazol ist jetzt isoliert als «neues» Medikament erhältlich und zwar in einer Zweiphasen-Retardform. Wie alle Protonenpumpenhemmer ist auch dieses Mittel bei gastroösophagealer Refluxkrankheit wirksam. Unter der Voraussetzung, dass es deutlich höher dosiert wird als Lansoprazol, ist es etwas wirksamer als das letztere. Hinweise auf Vorteile des neuen Präparates sind nicht vorhanden.	
D-Mannose (UP. Masche)	47
Eine Studie lässt annehmen, dass mit D-Mannose, einer Zuckerart, Zystitiden bei Frauen ähnlich gut vorgebeugt werden kann wie mit einer antibiotischen Prophylaxe. Ob es sich wirklich lohnt, dieses relativ kostspielige Mittel einzusetzen, ist noch ungenügend gesichert.	
Hinweise, neue Online-Texte, Abschluss des Jahrgangs, Dank	48

Synopsis

Dexlansoprazol

UP. Masche

Dexlansoprazol (Dexilant[®]) ist ein neuer Protonenpumpenhemmer, der zur Behandlung bei gastroösophagealer Refluxkrankheit zur Verfügung steht.

Chemie/Pharmakologie

Lansoprazol (Agopton[®] u.a.) ist wie alle Protonenpumpenhemmer ein *Razemat* aus einer rechtsdrehenden R- und einer linksdrehenden S-Form. Man geht davon aus, dass die Wirkung von Lansoprazol beim Menschen zum grossen Teil auf der R-Form beruht, die weniger rasch metabolisiert wird und zu einer erheblich grösseren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) führt als die S-Form. Unter dem generischen Namen *Dexlansoprazol* ist das R-Enantiomer nun auch in Reinform erhältlich.

Protonenpumpenhemmer gelangen über den systemischen Kreislauf in die Belegzellen des Magens, wo sie – als schwache Basen – in die aktive Form umgewandelt werden und dosisabhängig die H⁺/K⁺-ATPase hemmen. Dieses Enzym ist verantwortlich dafür, dass Protonen im Austausch gegen Kaliumionen ins Magenlumen befördert werden. Protonenpumpenhemmer blockieren sowohl die basale wie die stimulierte Magensäuresekretion. Die Bindung an die H⁺/K⁺-ATPase ist irreversibel, weshalb die Säurehemmung so lange anhält, bis das Enzym neu gebildet ist.

Dexlansoprazol wird in einer Zweiphasen-Retardform («dual delayed release») angeboten. Die Kapsel enthält zwei Arten

von magensaftresistenten Granula, die bei unterschiedlichen pH-Werten löslich sind: 25% der Granula setzen den Wirkstoff bei einem pH von 5,5 im Duodenum frei, die restlichen 75% bei einem pH von 6,75 in distaleren Dünndarmabschnitten. Dadurch soll die Zeitdauer verlängert werden, in welcher der pH-Wert des Magens in dem als günstig betrachteten Bereich von über 4 angehoben bleibt.^{1,2}

Pharmakokinetik

Mit der Zweiphasen-Retardform tritt die erste Plasmakonzentrationsspitze nach 1 bis 2 Stunden und die zweite, rund doppelt so hohe, nach 4 bis 5 Stunden auf. Zur biologischen Verfügbarkeit existieren keine exakten Angaben; man wird aber einen ähnlichen Wert wie bei Lansoprazol annehmen können, der sich um 80% bewegt. Dexlansoprazol wird in der Leber über CYP2C19 hydroxyliert und über CYP3A4 zum Sulfon oxidiert. Die Metaboliten werden ungefähr zu gleichen Teilen mit dem Urin und mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden. Bei Personen mit verminderter CYP2C19-Aktivität («poor metabolizers») oder mit Leberinsuffizienz ist eine verstärkte Dexlansoprazol-Exposition zu erwarten.^{1,2}

Klinische Studien

Klinische Phase-3-Studien sind ausschliesslich bei Patienten und Patientinnen mit *gastroösophagealer Refluxkrankheit* durchgeführt worden. Alle Untersuchungen, die im Folgenden zitiert werden, waren doppelblind gehalten. Dexlansoprazol und die Vergleichssubstanzen wurden jeweils einmal pro Tag verabreicht.

929 Personen mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, bei der endoskopisch kein Hinweis für eine erosive Ösophagitis bestand, behandelte man 4 Wochen lang mit Dexlansoprazol (30 oder 60 mg/Tag) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Anzahl Tage, an denen keinerlei Sodbrennen

beklagt wurde. Mit der niedrigeren Dexlansoprazol-Dosis war das an 55% der Tage der Fall, mit der höheren an 50% und mit Placebo an 19% (Medianwerte).³ Mit einer zweiten Studie (n = 305) liess sich bestätigen, dass Dexlansoprazol (30 mg) auch insbesondere nächtliches Sodbrennen besser lindert als Placebo.⁴

In zwei Studien wurde Dexlansoprazol (60 oder 90 mg/Tag) bei Personen, die an einer *erosiven Ösophagitis* litten, mit *Lansoprazol* (30 mg/Tag) verglichen. Beide Studien basierten auf dem gleichen Protokoll und sind gemeinsam publiziert worden. Mit der niedrigeren Dexlansoprazol-Dosis war die Ösophagitis nach 8-wöchiger Verabreichung in der einen Studie bei 85% der Behandelten abgeheilt, in der anderen Studie bei 87%; mit der höheren Dexlansoprazol-Dosis betrug diese Prozentsätze 86% bzw. 89% und mit Lansoprazol 79% bzw. 85%.⁵

Mit Patienten und Patientinnen, die an diesen zwei Studien teilgenommen und unter Dexlansoprazol oder Lansoprazol eine Abheilung der Ösophagitis erfahren hatten, wurden zwei placebokontrollierte Folgestudien durchgeführt, in denen man die *Erhaltungstherapie* mit Dexlansoprazol prüfte. In der einen Studie (n=445) war nach 6 Monaten unter beiden Dexlansoprazol-Dosen (30 oder 60 mg/Tag) in 34% der Fälle ein Ösophagitis-Rezidiv aufgetreten, unter Placebo in 86%.⁶ In der anderen Studie, in der Dexlansoprazol in einer Tagesdosis von 60 oder 90 mg eingesetzt worden war, betrug die Rückfallraten nach 6 Monaten 34% (60 mg), 36% (90 mg) und 86% (Placebo).⁷

Unerwünschte Wirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen von Dexlansoprazol wurden Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Luftwege und Flatulenz angegeben.

Eine längerfristige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern erhöht möglicherweise das Risiko eines Magnesium- und eines Vitamin-B₁₂-Mangels sowie das Risiko von Infektionen (Pneumonien, Clostridium-difficile-Kolitis). Auch eine Verminderung der Knochendichte, verbunden mit einer erhöhten Frakturrate, wird diskutiert.

Neuere Daten lassen annehmen, dass Protonenpumpenhemmer nephrotoxisch wirken und zu einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz führen können.⁹ Auch stellt sich aufgrund einer aktuellen Studie die Frage, ob Protonenpumpenhemmer die Entwicklung einer Demenz fördern können.¹⁰

Interaktionen

In Kombination mit CYP2C19- oder CYP3A4-Hemmern ist mit einer Zunahme der Dexlansoprazol-Exposition zu rechnen, in Kombination mit CYP2C19- oder CYP3A4-Induktoren mit einer Abnahme. Gemäss Untersuchungen, die in vitro durchgeführt worden sind, hat Dexlansoprazol eine schwache Hemmwirkung gegenüber CYP2C19 und CYP3A4; bislang gibt es keinen Hinweis, dass dies zu klinisch bedeutsamen Interaktionen führt.

Protonenpumpenhemmer können die biologische Verfügbarkeit von Medikamenten vermindern, deren Resorption pH-abhängig abläuft; Beispiele sind Itraconazol (Sporanox[®] u.a.), Atazanavir (Reyataz[®]) oder Eisensalze.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dexlansoprazol (Dexilant[®]) wird als Kapseln zu 30 und 60 mg angeboten, die einmal pro Tag einzunehmen sind. Die höhere Dosis ist vorgesehen zur Behandlung einer erosiven Ösophagitis, die niedrigere zur Erhaltungstherapie bei einer abgeheilten Ösophagitis bzw. zur Behandlung von Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis. Offiziell ist Dexlansoprazol nur bei gastroösophagealer Refluxkrankheit zugelassen. Die in den Dexlansoprazol-Kapseln enthaltenen Granula dürfen weder zerkaut noch zerdrückt werden; die Kapseln können indessen geöffnet und die Granula zum Beispiel mit Fruchtkompott geschluckt werden. Für Personen mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung beträgt die Tagesdosis maximal 30 mg.

Von einer Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird abgeraten. Bei Kindern ist Dexlansoprazol nicht untersucht.

Dexlansoprazol ist kassenpflichtig. Mit den 30-mg-Kapseln beträgt der Preis für eine Monatsbehandlung CHF 28.85, mit den 60-mg-Kapseln CHF 37.85. Lansoprazol, von dem mehrere Generika erhältlich sind, kostet mit einer Dosis von 30 mg/Tag im günstigsten Fall CHF 20.80.

Kommentar

Mit Lansoprazol/Dexlansoprazol wiederholt sich, was wir von Omeprazol/Esomeprazol her kennen. Nachdem das Patent für den razemischen Wirkstoff abgelaufen ist, findet ein Relaunch statt, indem das für die Wirkung massgebende Enantiomer als «neuer» Wirkstoff vermarktet wird. Dabei lässt man es auch etwas halbwissenschaftlich zugehen, um Dexlansoprazol zu guten Startchancen zu verhelfen. Anders lässt es sich nicht bezeichnen, dass man beim Direktvergleich Dexlansoprazol-Dosen gewählt hat, für die eine mindestens 1,5- bzw. 3-mal stärkere Wirkung anzunehmen ist als für die Lansoprazol-Dosis. Auch die duale Wirkstoff-Freisetzung erscheint als Spielerei, die keinen wesentlichen Mehrwert beinhaltet. Protonenpumpenhemmer haben eine so lange Wirkungs-Halbwertszeit, dass eine einmal tägliche Dosis sehr oft ausreicht, um Refluxbeschwerden zuverlässig über 24 Stunden zu lindern. Wenn es als nötig erachtet wird, den Schutz gegen nächtliches Sodbrennen zu verbessern, lässt sich jeder Protonenpumpenhemmer problemlos auch zweimal pro Tag verabreichen.

Literatur

- 1 Aslam N, Wright R. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 2329-36
- 2 Emerson CR, Marzella N. Clin Ther 2010; 32: 1578-96
- 3 Fass R et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1261-72
- 4 Fass R et al. Am J Gastroenterol 2011; 106: 421-31
- 5 Sharma P et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 731-41
- 6 Metz DC et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 742-54
- 7 Howden CW et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 895-907
- 8 Croxtall JD, Scott LJ. Drugs 2010; 70: 1593-601
- 9 Schoenfeld AJ, Grady D. JAMA Intern Med 2016; 176: 172-4
- 10 Gomm W et al. JAMA Neurol 2016 Feb 15. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791. [Epub ahead of print]

D-Mannose

UP. Masche

D-Mannose (Femannose[®], Hänseler-D-Mannose[®]) wird zur Prophylaxe von Blasenentzündungen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Mannose ist ein Monosaccharid mit sechs Kohlenstoffatomen (Hexose). Sie unterscheidet sich strukturell nur minim von Glukose (C₂-Epimer von Glukose), und es sind ebenfalls zwei Enantiomere, eine D- und eine L-Form, bekannt. D-Mannose ist in der Natur weitverbreitet und kommt in pflanzlichen Polymeren, in tierischen Glykoproteinen sowie in freier Form zum Beispiel in Früchten (Orangen, Äpfeln, Pfirsichen) oder Beeren (Cranberrys, schwarze Johannisbeeren) vor. L-Mannose kennt man dagegen lediglich als künstliches Syntheseprodukt. Der menschliche Organismus nimmt Mannose entweder über externe Quellen auf oder stellt sie selbst aus anderen Kohlenhydraten her.^{1,2}

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sich D-Mannose an die Typ-1-Fimbrien bindet, die an der Oberfläche von E.-coli-Bakterien sitzen; dadurch kann D-Mannose – sofern in genügend hoher Konzentration vorhanden – die Adhäsion der Bakterien an die Schleimhautepithelien im Harntrakt hemmen.

Pharmakokinetik

D-Mannose wird nach oraler Einnahme mit Hilfe eines Natrium-abhängigen Transportproteins resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 1 bis 2 Stunden erreicht. D-Mannose wird über das Enzym Hexokinase zu Mannose-6-Phosphat umgewandelt, das als Substrat für weitere Stoffwechselschritte dient (z.B. Glykolyisierungen). Bis zu 10% der D-Mannose werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden und stehen für den gewünschten pharmakologischen Effekt zur Verfügung. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 4 Stunden.^{1,2}

Klinische Studien

Zur Wirksamkeit von D-Mannose bei der *Prophylaxe von Harnwegsinfekten* liegt eine einzige grössere Studie vor. Sie wurde bei 308 Frauen durchgeführt, die an einer akuten Zystitis litten und in den vorangegangenen Monaten auch schon von Blasenentzündungen betroffen gewesen waren (mindestens zwei in den letzten sechs oder mindestens drei in den letzten zwölf Monaten). Gegen die aktuelle Zystitis wurde Ciprofloxacin (Ciproxin[®] u.a., 2-mal 500 mg über 7 Tage) verabreicht. Danach wurden die Teilnehmerinnen per Zufallsprinzip auf drei Gruppen verteilt; in der ersten Gruppe wurde D-Mannose verordnet (2 g jeden Abend), in der zweiten Nitrofurantoin (Furadantin[®] u.a., 50 mg jeden Abend), und die dritte Gruppe blieb unbehandelt. Die medikamentöse Prophylaxe erstreckte sich über 6 Monate. Innerhalb dieser Zeit trat in der Mannose-Gruppe bei 15% der Frauen erneut eine Zystitis auf, in der Nitrofurantoin-Gruppe bei 20% und in der unbehandelten Kontrollgruppe

bei 60%. Der Unterschied zwischen Mannose- und Nitrofurantoin-Gruppe war nicht signifikant.³

Unerwünschte Wirkungen

Als bislang einzige Nebenwirkungen von D-Mannose fielen Blähungen und Durchfall auf. Man nimmt an, dass D-Mannose die Konzentration des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) erhöhen kann. Da Proteine durch Mannose stärker glykosyliert werden als durch Glukose, ist D-Mannose bei Diabeteskranken möglicherweise mit einem erhöhten Risiko von Krankheitskomplikationen behaftet.^{1,2}

Interaktionen

Interaktionen mit D-Mannose sind keine bekannt. Cranberrys, mit deren Extrakt Mannose-Präparate zum Teil angereichert sind, enthalten allerdings Flavonoide, die Zytochrome zu hemmen vermögen; dadurch kann sich zum Beispiel der Abbau von oralen Antikoagulantien verlangsamen und das Blutungsrisiko erhöhen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

In der Schweiz gibt es zwei registrierte Produkte, die D-Mannose enthalten – Femannose[®] (kombiniert mit Cranberry-Extrakt) und Hänseler-D-Mannose[®] – und der Abgabekategorie D zugeordnet sind. Beide enthalten Portionenbeutel mit 2 g D-Mannose, was der empfohlenen Tagesdosis entspricht. Femannose[®] wird neben der Prophylaxe auch zur *Behandlung* von Harnwegsinfekten vorgeschlagen, was indessen nicht durch entsprechende klinische Studien dokumentiert ist. Da D-Mannose im Prinzip unter die Nahrungsmittelergänzungen fällt, ist es klar, dass viele weitere Produkte im Internet und im ausländischen Fachhandel angeboten werden. Eine Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht durch Daten abgesichert. Bei Kindern wurde D-Mannose klinisch nicht geprüft.

Der Preis für D-Mannose ist nicht offiziell festgelegt und variiert je nach Endanbieter etwas. Die monatlichen Kosten für Femannose[®] bewegen sich in der Grössenordnung von knapp 60 Franken; Hänseler-D-Mannose[®] ist nur etwa halb so teuer. Beide Präparate sind nicht kassenzulässig.

Kommentar

Es wäre willkommen, für das häufige Problem der rezidivierenden Harnwegsinfekte eine zuverlässige und nebenwirkungsarme Prophylaxe anbieten zu können. Wie gut D-Mannose diesem Zweck zu dienen vermag, ist aber nicht klar. Zwar wird D-Mannose dank dem günstigen Resultat, das die einzige durchgeführte Studie geliefert hat, auf verschiedenen Kanälen und selbst von Fachleuten gepriesen; und man kann sicher darüber diskutieren, ob im individuellen Fall ein Versuch mit D-Mannose gerechtfertigt ist, wenn andere Massnahmen versagt haben. Doch wie gerade das Beispiel der Cranberrys zeigt, relativiert sich ein erster Eindruck oft, sobald mehr Daten zusammengekommen sind. Am beeindruckendsten bleibt, dass sich D-Mannose – als simples Zuckerwerk – so teuer verkaufen lässt (Kilopreis von mehreren hundert Franken).

Literatur

- 1 <http://bit.ly/1TNer4v>
- 2 Sharma V et al. Biochem Biophys Res Commun 2014; 453: 220-8
- 3 Kranjčec B et al. World J Urol 2014; 32: 79-84

Neue Online-Texte

Im Internet sind neu *sechs weitere Texte* zu finden, die nur online publiziert werden. Es handelt sich um die folgenden Artikel:

Chronisches Offenwinkelglaukom

Zur Behandlung des chronischen Offenwinkelglaukoms werden nach wie vor primär Timolol-Augentropfen eingesetzt. Wenn diese nicht genügen oder nicht vertragen werden, kommen meistens Latanoprost-Augentropfen in Betracht. Diese senken nicht nur den Augendruck, sondern können auch die Entwicklung von Gesichtsfeldausfällen verzögern.

Das Problem der Verfalldaten

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten nach dem Verfalldatum gibt es nur wenige Untersuchungen. Dennoch lässt sich annehmen, dass feste Arzneimittelformen bis zu fünf Jahren nach dem Verfalldatum noch genügend aktiv sind – adäquate Aufbewahrung vorausgesetzt.

Behandlung von kleinflächigen Verbrennungen

Kleine oberflächliche Verbrennungen können häufig in der hausärztlichen Praxis behandelt werden. Der Verbrennungsbedingte Gewebeschaden kann eingeschränkt werden, wenn die verbrannten Hautstellen möglichst mit fliessendem kaltem Wasser rasch abgekühlt werden. Verbrennungen, die etwa 10 bis 20% der Hautfläche (bei Kindern 5 bis 10%) betreffen, müssen spezialärztlich betreut werden.

Benzodiazepin-Abhängigkeit

Eine längerfristige Benzodiazepin-Einnahme führt zu einer Gewöhnung. Wird das (oder die) Mittel abgesetzt, so treten Entzugssymptome auf. Ein Entzug mit dem Ziel der Benzodiazepin-Abstinenz ist deshalb schwierig und längst nicht immer erfolgreich. Manchmal ist eine schadensbegrenzende Erhaltungstherapie vorzuziehen.

Urtikaria

Viele verschiedene Ursachen kommen bei einer chronischen Urtikaria in Betracht. Wenn aber die Ursache nicht identifiziert werden kann, muss symptomatisch behandelt werden. Dabei stehen die nicht-sedierenden Antihistaminika im Vordergrund. Omalizumab ist zwar als Zusatztherapie zugelassen, weist aber ein erhebliches Nebenwirkungspotential auf.

Psoriasis-Arthritis

Eine Psoriasis-Arthritis wird grundsätzlich sehr ähnlich behandelt wie eine rheumatoide Arthritis. Oft wird zuerst Methotrexat oder ein anderes Basistherapeutikum eingesetzt. TNF-alpha-Hemmer gelten als die wirksamsten Medikamente. Gute prospektive Studien zum relativen Wert der verschiedenen Medikamente fehlen jedoch fast vollständig.

Im Herbst 2015 wurden zahlreiche Abonentinnen und Abonnenten in unserem Auftrag via e-mail gebeten, sich zu verschiedenen Fragen/Anliegen unseres Verlages zu äussern. Erfreulicherweise haben sehr viele, die angefragt wurden, geantwortet. Wir möchten uns sehr herzlich dafür bedanken und werden dazu im Laufe des Jahres 2016 weitere Informationen vermitteln.

Dankbar sind wir auch den langjährigen Abonentinnen und Abonnenten, die sich wegen der Aufgabe ihrer beruflichen Aktivität von uns verabschiedet haben. Gerne weisen wir nochmals auf die Möglichkeit hin, die Zeitschrift im Ruhestand zum halben Preis abonnieren zu können.

Die folgenden Personen haben zum aktuellen Jahrgang als Autorinnen oder Autoren beigetragen oder bei der Durchsicht der Texte geholfen. Wir möchten auch Ihnen bestens danken.

Stefano Bassetti, Basel
Katia Boggian, St. Gallen
Dominique Criblez, Luzern
Peter Deplazes, Zürich
Daniel Eberli, Zürich
Gerhard Eich, Zürich
Markus Gnädinger, Steinach
Bruno Gottstein, Bern
Hans Hassler, Wil
Jennifer Keiser, Basel
Michael M. Kochen, Freiburg (Deutschland)
Barbara Loeliger, Paeroa (Neuseeland)
Katrín Räss, Bern
Roland Rentsch, St. Gallen
Malte Rieken, Basel
Jeannine Ruppelt Marusic, Feuerthalen
Hugo Schlauri, Wil
Philip Tarr, Bruderholz
Stephan Vavricka, Zürich

Korrigendum

Der Text «Dulaglutid» in Nummer 11 dieses Jahrgangs nennt im Abschnitt über die Pharmakokinetik wiederholt Liraglutid statt Dulaglutid. Richtig muss es natürlich «Dulaglutid» heissen. Dieser Fehler wurde im Onlinetext (auch in der PDF-Version der Nummer) korrigiert.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 37 (2015): 92 Franken
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2016 Infomed Wil. All rights reserved.