

Jahrgang 13

Nr. 19

14. Oktober 1991

Clarithromycin (M. Keller).....	73
Ein neues Makrolidantibiotikum, das zur Behandlung von Atemwegsinfektionen empfohlen wird und nur zweimal täglich verabreicht werden muss. Ob Clarithromycin gegenüber dem ähnlichen Roxithromycin Vorteile aufweist, ist noch nicht klar.	
Fluoxetin (M. Beutler).....	74
Nach Fluvoxamin und Citalopram der dritte in der Schweiz verfügbare Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Fluoxetin hat eine ähnliche antidepressive Aktivität wie die trizyklischen Antidepressiva. Im Vergleich mit diesen weist es aber ein anderes Nebenwirkungsspektrum auf. Sein Stellenwert wird kontrovers beurteilt.	

Synopsis

Clarithromycin

M. Keller

Clarithromycin (Klacid®) ist ein Makrolidantibiotikum, das zur Behandlung von Infektionen der oberen und der unteren Atemwege empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Clarithromycin ist ein 6-Methoxy-Derivat von Erythromycin (z.B. Erythrocin®). Das antibakterielle Spektrum von Clarithromycin ist demjenigen von Erythromycin sehr ähnlich. Clarithromycin weist eine gute Aktivität gegen *gram-positive* Kokken – insbesondere Streptokokken und Staphylokokken – auf. Von den *gram-negativen* Keimen umfasst das Spektrum Gonokokken, *Bordetella pertussis*, Legionellen und *Haemophilus influenzae*. Die antibakterielle Wirkung von Clarithromycin auf *Haemophilus influenzae* ist bei üblicher Dosierung grösser als diejenige von Erythromycin bei Standarddosierung. Dies beruht wahrscheinlich auf der zusätzlichen Wirkung von 14-Hydroxyclearithromycin, einem aktiven Metaboliten. Wie andere Makrolidanibiotika ist Clarithromycin auch gegen die bakterienähnlichen Mykoplasmen und Chlamydien wirksam.

Pharmakokinetik

Clarithromycin ist ähnlich säurestabil wie Roxithromycin (Rulid®). Dank dieser Säurestabilität wird auch Clari-

thromycin durch den Magensaft nicht hydrolysiert. Nach oraler Gabe von Clarithromycin erfolgt eine rasche und zuverlässige Resorption. Clarithromycin erreicht nach zwei, sein aktiver Metabolit 14-Hydroxyclearithromycin nach drei Stunden maximale Plasmakonzentrationen. Die biologische Verfügbarkeit beträgt gemäss Herstellerangaben etwa 55%. Clarithromycin verteilt sich rasch in den Geweben und erreicht vor allem in Nasenschleimhaut, Tonsillen und Lunge Gewebekonzentrationen, die ein Mehrfaches über der Plasmakonzentration liegen.¹ Die Eliminationshalbwertszeit von Clarithromycin ist dosisabhängig. Bei einer Dosierung von täglich 2mal 250 mg beträgt sie für Clarithromycin etwa 3 Stunden und für 14-Hydroxyclearithromycin etwa 6 Stunden.

Clarithromycin wird zu rund 40% über die Nieren und zu ungefähr 60% über die Leber eliminiert. Im Urin werden weniger als 20% einer verabreichten Dosis in unveränderter Form gefunden.

Klinische Studien

Mit den bisher veröffentlichten Studien ist die klinische Wirksamkeit von Clarithromycin erst wenig dokumentiert. Die vorhandenen (vorwiegend offenen) Studien sind zur Hauptsache in einem Zeitschriften-Supplement erschienen.

In einer kontrollierten Studie wurden in 57 Arztpraxen 108 Personen behandelt, die an einer ausserhalb des Spitals erworbenen *Pneumonie* erkrankt waren. Clarithromycin (2mal 250 mg/Tag) wurde mit *Erythromycin* (4mal 500 mg/Tag) verglichen. Sowohl mit Clarithromycin als auch mit Erythromycin wurde eine rasche Besserung und innerhalb von 6 bis 8 Wochen eine klinische Heilung bei rund 80% der Patienten erreicht.²

In einer anderen Studie ist Clarithromycin (2mal 250 mg/Tag) mit Roxithromycin (2mal 150 mg/Tag) verglichen worden, ebenfalls bei der Behandlung von Patienten mit einer ausserhalb des Spitals erworbenen *Pneumonie*. 26 von 34 Patienten, die mit Clarithromycin und 25 von 31 Patienten, die mit Roxithromycin behandelt wurden, konnten klinisch geheilt werden. Dies lässt den Schluss zu, dass Clarithromycin und Roxithromycin bei der Behandlung von Pneumonien praktisch gleich wirksam sind.³

In einer weiteren Studie wurden Clarithromycin und Erythromycin bei *Streptokokken-Pharyngitis* verglichen. In dieser Studie wurden *beide* Medikamente nur zweimal täglich verabreicht. Nach einer 10 Tage dauernden Behandlung führte Clarithromycin bei 111 von 115 erkrankten Personen zu einer klinischen Besserung, während Erythromycin das gleiche Resultat bei 108 von ebenfalls 115 Patienten bewirkte.⁴

In anderen Untersuchungen wurde Clarithromycin mit Amoxicillin (Clamoxyl® u.a.) bei akuter Kieferhöhlenentzündung⁵ oder mit Penicillin V (Fenoxipen® u.a.) bei Streptokokken-Pharyngitis⁶ verglichen. Weitere Vergleichsstudien fanden mit Josamycin (Josacin®) bei der Behandlung von bakterieller Pneumonie⁷ und von akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis⁸ statt. Zusammenfassend lassen die Resultate dieser Studien annehmen, dass Clarithromycin bei geeigneten Indikationen in seiner Wirksamkeit anderen Antibiotika vergleichbar ist.

Unerwünschte Wirkungen

Clarithromycin kann Brechreiz, Erbrechen, Bauchkrämpfe, andere gastrointestinale Beschwerden, Schwindel oder Exantheme verursachen. In den klinischen Studien klagten zwischen 6 und 16% der Patienten über unerwünschte Wirkungen. Im Vergleich mit Erythromycin scheint Clarithromycin weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hervorzurufen.² Gegenüber Roxithromycin fand sich kein signifikanter Unterschied.³ Im ganzen kann angenommen werden, dass das neue Medikament ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie andere Makrolide aufweist.

Interaktionen: Clarithromycin verstärkt die Wirkung von Carbamazepin und die Toxizität von Theophyllin. Zudem verstärkt es wahrscheinlich die Wirkung von Ciclosporin und die Toxizität von Ergot-Alkaloiden.⁹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Clarithromycin (Klacid®) ist als Filmtabletten zu 250 mg erhältlich und kassenzulässig. Eine kindergerechte Form steht nicht zur Verfügung.

Die übliche Dosis für Erwachsene und Jugendliche im Alter von mehr als 12 Jahren beträgt 2mal 250 mg pro Tag. Bei schweren Infekten kann die Dosis auf 2mal 500 mg/Tag erhöht werden.

Eine Tagesdosis von Clarithromycin kostet Fr. 8.50. Roxithromycin (Rulid®, 2mal 150 mg/Tag) kostet je nach Packungsgrösse zwischen Fr. 6.60 und Fr. 7.50.

Kommentar

Mit Clarithromycin ist ein weiterer Konkurrent von Erythromycin erhältlich. Dieses neu auf dem Schweizer Markt eingeführte Makrolidantibiotikum ist bisher noch recht wenig dokumentiert. Clarithromycin scheint sich durch eine besonders gute Aktivität gegen Haemophilus influenzae auszuzeichnen. Mit Roxithromycin teilt es den Vorteil, dass es nur zweimal täglich verabreicht werden muss. Ob eines dieser beiden Medikamente dem anderen klinisch tatsächlich überlegen ist, kann aufgrund der vorliegenden Studien nicht gesagt werden. Auch die Frage, ob Clarithromycin weniger unerwünschte Wirkungen als andere Makrolide aufweist, lässt sich vorläufig nicht schlüssig beantworten.

Literatur

- 1 Frascini F et al. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl A): 61-5
- 2 Anderson G et al. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl A): 117-24
- 3 Poirier R. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl A): 109-16
- 4 Scaglione F. Curr Med Res Opin 1990; 12: 25-33
- 5 Karma P et al. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl A): 83-90
- 6 Levenstein JH. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl A): 67-74
- 7 Straneo G, Scarpazza G. J Int Med Res 1990; 18: 164-70
- 8 Frascini F. J Int Med Res 1990; 18: 171-6
- 9 Gysling E. pharma-kritik 1991; 13: 69-72

Synopsis

Fluoxetin

M.Beutler

Fluoxetin (Fluctine®) ist ein «Serotonin-Wiederaufnahmehemmer», der zur Behandlung depressiver Erkrankungen empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Fluoxetin, ein geradkettiges, fluoriertes Diphenylpropylamin, besitzt keine chemische Verwandtschaft mit den trizyklischen Antidepressiva. Wie Citalopram (Seropram®)¹ und Fluvoxamin (Floxyfral®)² hemmt Fluoxetin die Wiederaufnahme von Serotonin in das präsynaptische Neuron und erhöht so die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Es ist allerdings nicht bekannt, wie weit diese Vorgänge für die antidepressive Wirkung verantwortlich sind. Selektiv wirken diese Mittel insofern, als sie in vitro die Wiederaufnahme anderer Neurotransmitter nicht beeinflussen und eine sehr geringe Affinität zu den Rezeptoren anderer Neurotransmitter besitzen.³

Pharmakokinetik

Fluoxetin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und zu 95% systemisch verfügbar. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wenig beeinflusst. Das Medikament wird in der Leber zu Norfluoxetin (=

Desmethylfluoxetin) umgebaut. Dieser Metabolit blockiert ebenfalls die Serotonin-Wiederaufnahme.⁴ Lange Plasmahalbwertszeiten mit grosser individueller Variabilität sind charakteristisch für dieses Medikament: Bei wiederholter Anwendung beträgt die Plasma-Halbwertszeit von Fluoxetin 2 bis 7 Tage, diejenige von Norfluoxetin 7 bis 15 Tage. Ein «steady state» der Plasmakonzentrationen wird nach 2 bis 4 Wochen erreicht.³⁻⁵

Wie bei anderen Antidepressiva konnte kein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und therapeutischer Wirkung nachgewiesen werden.⁶ Norfluoxetin und andere, nicht genauer untersuchte Metaboliten werden zu rund 80% mit dem Urin ausgeschieden. Leberfunktionsstörungen können die Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin und Norfluoxetin auf das Zwei- bis Dreifache verlängern. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Akkumulation von Fluoxetin und seiner Metaboliten kommen.⁷

Klinische Studien

Viele Fluoxetin-Studien sind in Nordamerika durchgeführt worden, wobei meistens ambulante Patienten mit «Major Depressive Disorder» ausgewählt wurden. Es handelte sich in der Regel um Patienten mit mittelschwerer oder schwerer depressiver Symptomatik exogener oder endogener Ursache. Die Wirksamkeit wurde anhand von Bewertungsskalen (z.B. «Hamilton Rating Scale») beurteilt.

Die Studien, welche die antidepressive Wirksamkeit von Fluoxetin dokumentieren, dauerten jeweils fünf oder sechs Wochen. In einer grossen Studie wurde – in fünf Zentren – bei insgesamt 540 Personen die Wirkung von Fluoxetin, Imipramin (Tofranil® u.a.) und Placebo verglichen. Die mit Fluoxetin behandelten Patienten erhielten fast alle 60 oder 80 mg täglich; die entsprechenden Imipramin-Dosen betragen 125 bis 300 mg/Tag. Nach sechs Wochen unterschieden sich Fluoxetin und Imipramin in der Gesamtbewertung nicht voneinander, waren aber beide signifikant besser antidepressiv wirksam als Placebo. Schlafstörungen und Angst wurden von Fluoxetin jedoch nicht besser als von Placebo beeinflusst.⁸

Fluoxetin ist in zahlreichen weiteren Studien unter anderem mit Amitriptylin (Laroxyl® u.a.),⁹ Maprotilin (Ludomil®),¹⁰ und Mianserin (Tolvon®)¹¹ verglichen worden. Diese Studien umfassten jeweils 30 bis 100 Patienten und wurden nach ähnlichen Protokollen durchgeführt wie die erwähnte Studie mit Imipramin. Eine initiale Tagesdosis von 20 mg wurde innerhalb von zwei bis drei Wochen meistens auf 60 bis 80 mg gesteigert. In der Gesamtbeurteilung ergaben sich keine wesentlichen Differenzen zwischen Fluoxetin und den anderen Antidepressiva. Schlafstörungen wurden allerdings von Fluoxetin weniger gut beeinflusst als von den Vergleichsmedikamenten. Zum Teil wurde auch eine Verzögerung des Wirkungseintritts von Fluoxetin (um 2 bis 3 Wochen gegenüber der Vergleichssubstanz) beobachtet; in der Beurteilung durch die Patienten war Amitriptylin das wirksamere Medikament.

Zwei placebokontrollierte Studien mit fixen Tagesdosen weisen darauf hin, dass die Fluoxetindosis in den bisher erwähnten Studien unnötig rasch gesteigert wurde: Eine Tagesdosis von 20 mg ist im Vergleich mit Placebo ebenso wirksam wie Tagesdosen von 40 oder von 60 mg.^{12,13} Auch eine niedrigere Dosis (5 mg/Tag) ist in mancher Hinsicht wirksamer als ein Placebo.¹³ Die vorliegenden Studien erlauben keine zuverlässige Aussage über die niedrigste wirksame Dosis oder über einen allfälligen Nutzen der Dosissteigerung bei bestimmten Patienten.

Bei Patienten mit leichten depressiven Symptomen zeigte Fluoxetin (in fixen Tagesdosen von 20, 40 oder 60 mg) in einer grossen Multizenterstudie mit 372 Personen keine signifikant bessere Wirkung als Placebo.¹⁴ Über die Wirksamkeit von Fluoxetin bei langfristiger Einnahme liegen bis jetzt keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien vor. Auch Vergleiche mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern fehlen bisher.

Unerwünschte Wirkungen

Fluoxetin verursacht unerwünschte Wirkungen, die sich von denjenigen der trizyklischen Antidepressiva deutlich unterscheiden. Dabei stehen neuropsychiatrische und gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund: 10 bis 25% der behandelten Personen klagen über Brechreiz, Nervosität, Schlaflosigkeit oder Durchfall. Aber auch Angst, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit, starkes Schwitzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust werden häufig beobachtet.⁴ Unerwünschte Wirkungen anticholinergischer Natur (z.B. Mundtrockenheit, Verstopfung) kommen vor, sind aber kaum häufiger als unter Placebo. In den kontrollierten Studien führten unerwünschte Wirkungen bei durchschnittlich 15% der Patienten zum Abbruch der Behandlung.

Ausserdem sind Komplikationen einer Fluoxetin-Behandlung beobachtet worden, die zwar selten, aber möglicherweise gefährlich sind: Im Zusammenhang mit Exanthenen sind in Einzelfällen schwere systemische Reaktionen (Vaskulitis, Serumkrankheit) beobachtet worden. Das Medikament soll deshalb beim Auftreten eines Exanthems sogleich abgesetzt werden. Unter Fluoxetin kommen vereinzelt grippeähnliche Beschwerden vor; Neuropathien, wie sie bei einem anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Zimeldin) aufgetreten sind, wurden jedoch unter Fluoxetin nicht rapportiert. Bei einigen Patienten ist Fluoxetin als Ursache einer Hyponatriämie (bzw. inadäquater Antidiuretin-Sekretion) vermutet worden.

Konvulsionen, manische oder paranoide Reaktionen sowie extrapyramidale Symptome sind unter Fluoxetin ebenfalls vereinzelt beobachtet worden. Die Vermutung, dass Fluoxetin *suizidale Tendenzen* verstärken könnte, hat zu einer lebhaften Kontroverse geführt. Gemäss einem Bericht haben einige Patienten während der Behandlung mit Fluoxetin aggressive Gefühle und auch Selbstmordgedanken von unerwarteter Intensität entwickelt.¹⁵ Nun gilt wohl für alle Antidepressiva, dass Suizide in den ersten Wochen einer Behandlung gehäuft sein können. Nach einer von der Herstellerfirma ausgeführten Metanalyse

soll sich jedenfalls für Fluoxetin im ganzen kein erhöhtes Suizidrisiko ergeben. Einzelne Autoren weisen aber darauf hin, dass suizidale Tendenzen besonders bei den Patienten aufgetreten sind, die unter Fluoxetin keine Besserung zeigten und über extreme Müdigkeit oder Ruhelosigkeit klagten.¹⁶

Fluoxetin scheint keine Herzprobleme zu verursachen; Personen mit kardiovaskulären Problemen sind aber von den Studien ausgeschlossen worden. Ein Parkinsonsyndrom kann durch Fluoxetin verschlimmert werden. Bei Diabetikern führt das Medikament eventuell zu niedrigeren Blutzuckerwerten.

Bei *Überdosierung* ist Fluoxetin offenbar weniger gefährlich als trizyklische Antidepressiva; es sind jedoch einzelne Todesfälle (meistens bei kombinierten Vergiftungen) vorgekommen.

Interaktionen: Über die Interaktionen der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurde in der letzten Pharma-kritik-Nummer berichtet.¹⁷ Dort findet sich auch die Regel, dass diese Medikamente mindestens zwei Wochen vor der Verabreichung eines MAO-Hemmers abgesetzt werden müssen. Wegen der besonders langen Halbwertszeit von Fluoxetin soll in diesem Fall die *Behandlungspause bis zur Gabe eines MAO-Hemmers* noch länger, nämlich *mindestens fünf Wochen* dauern. Umgekehrt ist im Anschluss an MAO-Hemmer ein Abstand von 14 Tagen bis zum Beginn einer Fluoxetintherapie einzuhalten. Problematische Folgen kann auch die gleichzeitige Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva, Carbamazepin, Lithium oder Neuroleptika haben.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Fluoxetin (Fluoxetine[®]) ist als Kapseln zu 20 mg erhältlich; das Medikament ist zurzeit nicht kassenzulässig. Die Initial- und Erhaltungsdosis beträgt 20 mg/Tag. Für die meisten Patienten genügt diese Dosis; eine Erhöhung (schrittweise, auf höchstens 80 mg/Tag) ist möglich. Beträgt die Tagesdosis mehr als 20 mg, so sollte die Einnahme in zwei Gaben (morgens und mittags) erfolgen. In einigen Fällen ist andererseits eine Reduktion der Dosis wünschenswert, die nur durch grössere Verabreichungsintervalle (1 Kapsel alle 2 bis 3 Tage) realisiert werden kann.

Fluoxetin gehört zur Schwangerschaftskategorie B. Das Medikament geht in die Muttermilch über. Vorläufig sollte es weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit verwendet werden. Alte Leute sind mit möglichst niedrigen Dosen (höchstens mit 60 mg/Tag) zu behandeln. Bei Leberfunktionsstörungen und bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis oder die Verabreichungsfrequenz zu reduzieren. Bei einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min sollte Fluoxetin nicht verwendet werden.

Bei einer Dosierung von 20 mg/Tag kostet eine Behandlung mit Fluoxetin etwa 135 Franken pro Monat. Zum Vergleich: Imipramin (Tofranil[®], 75 mg/Tag) kostet höchstens 25 Franken, Fluvoxamin (Floxyfral[®], 150 mg/Tag) etwa 115 Franken pro Monat.

Kommentar

Fluoxetin ist der dritte antidepressiv wirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der in der Schweiz verfügbar wird. Es handelt sich um eine Substanz, die in den letzten Jahren in den USA und in anderen Ländern viel verschrieben worden ist und über die auch schon viele Beobachtungen von unerwünschten Wirkungen vorliegen. Fluoxetin hat zweifellos ein anderes Nebenwirkungsprofil als die trizyklischen Antidepressiva. Im Vergleich mit den letzteren verursacht es insbesondere weniger anticholinergische Effekte. Andererseits weist Fluoxetin eine Reihe von ungünstigen Eigenschaften auf (z.B. verschiedene neuropsychiatrische und gastrointestinale Nebenwirkungen, Interaktionspotential). Nach dem heutigen Stand des Wissens sind die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva nach wie vor die Mittel der Wahl.

Literatur

- 1 Beutler M. pharma-kritik 1991; 13: 7-8
- 2 Häberli T. pharma-kritik 1984; 6: 57-9
- 3 Sommi RW et al. Pharmacotherapy 1987; 7: 1-15
- 4 Benfield P et al. Drugs 1986; 32: 481-508
- 5 Bergstrom RF et al. Br J Psychiatry 1988; 153 (Suppl 3): 47-50
- 6 Kelly MW et al. Ther Drug Monit 1989; 11: 165-70
- 7 Aronoff GR et al. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 138-44
- 8 Stark P, Hardison CD. J Clin Psychiatry 1985; 46: 53-8
- 9 Young JPR et al. Br J Psychiatry 1987; 151: 337-40
- 10 de Jonghe F et al. Pharmacopsychiatry 1991; 24: 62-7
- 11 Muijen M et al. Acta Psychiatr Scand 1988; 78: 384-90
- 12 Wernicke JF et al. Psychopharmacol Bull 1987; 23: 164-8
- 13 Wernicke JF et al. Psychopharmacol Bull 1988; 24: 183-8
- 14 Dunlop SR et al. Psychopharmacol Bull 1990; 26: 173-80
- 15 Teicher MH et al. Am J Psychiatry 1990; 147: 207-10
- 16 McGrath BJ, Stoukides CA. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 607-9
- 17 Gysling E. pharma-kritik 1991; 13: 69-72

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 90-36-1 hilft 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, Morten Keller, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.