

### BETAREZEPTORENBLOCKER – THERAPIEKOSTEN IM VERGLEICH

			Kosten in DM pro OP pro Tag	
Atenolol	TENORMIN 50 ICI	50 Tbl. zu 50 mg	49,66	0,99
Carazolol	CONDUCTON Klinge	50 Tbl. zu 5 mg	40,80	2,45
Metoprolol	BELOC Astra	50 Tbl. zu 100 mg	44,39	0,89
Propranolol	BETA-TABLINEN Sanorania	50 Tbl. zu 40 mg	10,09	0,61
	DOCITON 40 Rhein Pharma	50 Tbl. zu 40 mg	28,65	1,72

Bezogen auf die unterste übliche Tagesdosis zur Angina-pectoris-Therapie verteuern neue Betablocker wie Carazolol (CONDUCTON, DM 2,45 pro Tag für 3 x 5 mg) die Behandlungskosten bis auf das Vierfache. Der älteste vermarktete Betablocker DOCITON liegt mit DM 1,72 (3 x 40 mg) im mittleren Kostenbereich. Preiswerter ist die Therapie mit Atenolol (TENORMIN, DM 0,99 für 1 x 50 mg), Metoprolol (BELOC, DM 0,89 für 1 x 100 mg) und DOCITON-Nachfolgepräparaten wie BETA-TABLINEN (DM 0,61 für 3 x 40 mg).

Einen ausführlichen Kostenvergleich finden Sie im Transparenz-telegramm 1983/84, Seite 632–635.

mnese sowie chronisch-obstruktive Bronchialerkrankungen gelten als Kontraindikationen für beide Blockertypen. Ihr Komplikationsrisiko unterscheidet sich im üblichen Dosisbereich bei disponierten Patienten kaum.

Die sympathomimetische Eigenwirkung einiger Betarezeptorenblocker wird als intrinsische Aktivität (ISA) bezeichnet. Sie äußert sich in einer schwach stimulierenden Wirkung auf die Betarezeptoren. Betarezeptorenblocker mit ISA senken zwar die Ruhe-Herzfrequenz geringer als beispielsweise Propranolol. Aber auch für Betablocker mit ISA gelten uneingeschränkt die Kontraindikationen „nicht-digitalisierte Myokardinsuffizienz“ und AV-Block II. und III. Grades. Die intrinsische Aktivität der Betablocker hat folglich keine wesentliche klinische Bedeutung.<sup>4/5</sup>

Ausnahme: Bei Behandlung der Thyreotoxikose sollen Betablocker mit sympathomimetischer Eigenwirkung nicht verwendet werden, sondern beispielsweise Propranolol oder Timolol (TEMSERIN).

Unabhängig von der Rezeptorenblockade haben einzelne Betablocker eine unspezifische Membranwirkung, die sich im Tierversuch als negative Inotropie und Chronotropie äußert. Sie hat keine praktische Bedeutung, da die erforderlichen Plasmakonzentrationen mit therapeutischen Dosierungen nicht erreicht werden.<sup>4/5</sup>

Unter den Betablockern gibt es stärker lipophile oder stärker hydrophile. Lipophile Substanzen wie Acebutolol (PRENT u. a.), Oxprenolol (TRASICOR) und Propranolol (DOCITON u. a.) werden vorwiegend in der Leber abgebaut, hydrophile Blocker wie Atenolol (TENORMIN), Nadolol (SOLGOL), Sotalol (SOTALIX) über die Nieren ausgeschieden.

Hydrophile Substanzen gelangen weniger gut in das ZNS und sollen bei zentralen unerwünschten Wirkungen besser verträglich sein. Aber auch von Atenolol, Nadolol oder Sotalol wurden gelegentlich Sedation, Schlafstörungen oder Alpträume berichtet.

Die unterschiedliche Metabolisierung von lipophilen und hydrophilen Betarezeptorenblockern kann in Sonderfällen von Bedeutung sein:

Die in der Leber verstoffwechselten lipophilen Substanzen wie Metoprolol oder Propranolol können den Stoffwechsel anderer in der Leber metabolisierter Arzneimittel hemmen oder durch solche Stoffe in ihrer Metabolisierung gehemmt werden. So werden bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin (TAGAMET) die Serumspiegel

von Propranolol oder Metoprolol erhöht.<sup>7</sup>

Vorwiegend renal ausgeschiedene Betarezeptorenblocker wie Atenolol, Nadolol oder Sotalol sollten in solchen Situationen ebenso wie bei eingeschränkter Funktion oder Durchblutung der Leber bevorzugt werden. Andererseits haben hepatisch eliminierte Betarezeptorenblocker bei krankhaft oder altersgemäß eingeschränkter Nierenfunktion den Vorteil, nicht zu kumulieren.

Zur Ersteinstellung von Patienten mit möglichen Risiken wie latenter Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Verdacht auf obstruktive Atemwegserkrankung u. a. haben Wirkstoffe mit kurzer Halbwertszeit Vorteile, da mögliche unerwünschte Wirkungen schneller abklingen. Die Wirkdauer aller Betablocker ist länger, als ihre jeweilige Halbwertszeit im Plasma erwarten läßt. Dies entspricht den Gesetzmäßigkeiten der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen.<sup>12</sup> In üblicher therapeutischer Dosierung übersteigt die pharmakodynamische Halbwertszeit, z. B. von Atenolol, Oxprenolol, Propranolol u. a., die pharmakokinetische Halbwertszeit im Plasma um den Faktor zwei bis vier.

Die Preisunterschiede unter den verschiedenen Betarezeptorenblockern sind beträchtlich (s. Kasten; Therapiekosten im Vergleich) und sollten bei der Produktauswahl mitberücksichtigt werden.

**SCHLUSSFOLGERUNGEN:** Betarezeptorenblocker-Eigenschaften wie relative Kardioselektivität, intrinsische Aktivität (ISA), Hydrophilie/Lipophilie oder unspezifische Membranwirkung sind klinisch wenig relevant und nur in Ausnahmefällen zu beachten. Betablocker mit intrinsischer Aktivität sind bei Thyreotoxikose zu meiden. Relativ kardioselektive Blocker haben möglicherweise einen Vorteil bei Patientinnen in der Spätschwangerschaft und bei behandlungsbedürftigen Diabetikern mit Neigung zu Hypoglykämien. Für die erwünschte antianginöse Wirkung hat die sogenannte Kardioselektivität keine Bedeutung. Hydrophile Betarezeptorenblocker könnten versucht werden, wenn starke unerwünschte Wirkungen des ZNS auftreten.

„Wenn man sich über die prinzipiellen Eigenschaften der Betablocker im klaren ist, wird man auch weniger der Versuchung erliegen, je nach Vertreterbesuch von einem auf das andere Präparat zu wechseln.“<sup>8</sup>

- 1 TAGGART, P.: Ciba-Geigy-Symposion, Juan-les-Pins, 27.–29. Mai 1974
- 2 VISKEN-Werbung (Sandoz), Selecta Nr. 50 (1983)
- 3 TENORMIN-Werbung (ICI), Status 6 (1984), 20
- 4 WOLFF, H. P., A. SCHREY (Hrsg.): „Beta-Blocker – Fragen und Antworten“, Urban & Schwarzenberg, München, 1984
- 5 SCHÜREN, K. P., D. PALM: „ $\beta$ -Rezeptorenblocker – klinische Pharmakologie und praktische Therapie“, Marseille-Verlag, München, 1982
- 6 KOCH-WESER, J.: N. Engl. J. Med. 301 (1979), 698
- 7 RAHN, K. H., 32. Dtsch. Kongr. f. ärztl. Fortb., Berlin, 26. Mai 1983
- 8 MUTSCHLER, E.: Therapiewoche, Karlsruhe, 1983, zitiert nach Dtsch. Apoth. Ztg. 123 (1983), 1724
- 9 WEIDEMANN, T.: Schweiz. Med. Wschr. 113 (1983), 984
- 10 FEELY, J. et al.: Brit. Med. J. 286 (1983), 1043
- 11 Herstellerangaben
- 12 PALM, D. et al. in: FORTH, W. et al. (Hrsg.): „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, Bibliographisches Institut Mannheim, 1983, S. 135

## Qualitätskontrolle

### ANTIDIABETIKUM GLIBENCLAMID IM VERGLEICHENDEN TEST

... Nachahmerpräparate übertreffen zum Teil vom Arzneibuch geforderte Qualitätsnormen

Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker überprüfte in einer Reihenuntersuchung 24 Glibenclamid-haltige Handelspräparate mit 5 mg, 3,5 mg bzw. 1,75 mg Glibenclamid auf Einhaltung der Qualitätsnormen (Identität, Verunreinigungen, Gehalt, Gleichförmigkeit des Gewichts, Dosierungsgenauigkeit, Bruchfestigkeit der Tabletten sowie

die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes). Bei keinem Präparat wurden Abweichungen von den Arzneibuchforderungen festgestellt.

Die Bewertung der in-vitro-Freisetzungsvorversuche als Vorteil auf Bioverfügbarkeit wird erschwert, da in den Arzneibüchern für Glibenclamid keine Grenzwerte vorgeschrieben sind. Überträgt man jedoch die Vorschrift der amerikanischen Pharmakopoe USP XX für das Sulfonylharnstoff-Antidiabetikum Tolbutamid, die eine Wirkstoff-Freisetzung von mindestens 70 % in 30 min. fordert, auf die Glibenclamid-Untersuchung, so erreichen diesen Grenzwert alle Präparate mit Ausnahme der 5-mg-Produkte EUGLUCON 5 und GLYCOLANDE und des 3,5-mg-Präparates BASTIVERIT.

Da Glibenclamid in den unteren Darmabschnitten offenbar schlechter resorbiert wird, sollte der Wirkstoff als Voraussetzung für eine weitgehend vollständige Aufnahme rasch freigesetzt werden. So wurde für das 5 mg enthaltende Präparat EUGLUCON im Vergleich zu EUGLUCON N mit 3,5 mg mikronisiertem Wirkstoff eine geringere relative Bioverfügbarkeit dokumentiert. Umgerechnet auf die Menge des jeweils gelösten Wirkstoffes erreicht BASTIVERIT „mit Mühe die Werte mancher 1,75 mg Glibenclamid enthaltenden Arzneiformen“.

Die Bruchfestigkeit einiger Präparate ist mangelhaft. Beim Herausdrücken von Tabletten aus den Blisterfolien zerbrechen am häufigsten das von Eurim Pharm importierte EUGLUCON 5, SEMI-EUGLUCON N (Hoechst), EUGLUCON N (Hoechst) und GLIBENCLAMID-HORM 3,5 (Hormon-Chemie).

**SCHLUSSFOLGERUNGEN:** Die überprüften 24 Glibenclamid-haltigen Fertigarzneimittel haben eine durchweg gute Qualität. Soweit Arzneibuch-Anforderungen bestehen, werden diese von allen Produkten erfüllt, zum großen Teil sogar erheblich übertroffen. In Einzelfällen werden die Arzneibuchnormen nur etwa im Grenzbereich erfüllt. Unter den 3,5-mg-Zubereitungen fällt BASTIVERIT durch eine deutlich verzögerte Wirkstoff-Freisetzung auf. Bei sehr langsam den Wirkstoff freigebenden Tablettenpräparaten ist eine Bioäquivalenz kaum vorstellbar, da die Resorptionsquote für Glibenclamid in den unteren Darmabschnitten offenbar ungünstiger ist.

BLUME, H.: Pharmaz. Ztg. 129 (1984), 983

Mit Ausnahme von BASTIVERIT ist die Fertigungsqualität der 1,75 mg und 3,5 mg Glibenclamid enthaltenden Präparate durchweg vergleichbar. Die Therapiekosten werden somit zum entscheidenden Auswahlkriterium. Auf dem 300 Mio DM EUGLUCON-Markt (1983 Apothekenabgabepreis) könnten 250 Mio DM durch Austausch gegen qualitativ gleichwertige preisgünstige Nachfolgepräparate eingespart werden (s. Kasten: Therapiekosten im Vergleich).

Das Preisgefüge im Glibenclamid-Markt wird sich in den nächsten Wochen weiter nach unten verschieben. Durch die im Zusammenhang mit dem schwebenden Kartellverfahren herabgesetzten EUGLUCON-N-Preise ist eine groteske Situation entstanden: Derzeit liegen die Kosten des Nachfolgepräparates GLIBEN PUREN N weit über denen des Originals EUGLUCON N.

Bisher wurden die EUGLUCON-N-Nachfolger vom verordnenden Arzt wenig akzeptiert. Im Februar dieses Jahres setzte die Hoechst AG 300.000 Packungen EUGLUCON N ab. GLIBENCLAMID-RATIOPHARM wurde 40.000mal, GLIBEN PUREN N 25.000mal und DURA-GLUCON N 20.000mal verkauft. Die übrigen Konkurrenten haben kaum Marktbedeutung erlangt. Die früheren Oligopol-Anbieter Boehringer Mannheim und Hoechst AG haben noch immer einen Marktanteil von ca. 75 %.

Drei von vier Glibenclamid-Packungen werden zur Zeit als EUGLUCON N verordnet. Die Ursache könnte in der Verunsicherung des Arztes durch einzelne Leserbriefe in Fachblättern liegen, in denen Probleme bei der Umstellung von EUGLUCON N auf Nachfolgepräparate beschrieben wurden. Solchen Einzelberichten steht jedoch die nunmehr von unabhängiger Seite dokumentiert gute Qualität der preiswerten Glibenclamid-Präparate gegenüber (-Red.).

**GLIBENCLAMID 3,5 mg – THERAPIEKOSTEN IM VERGLEICH**

			Kosten in DM pro OP pro Jahr	
GLIBENCLAMID REKUR 3,5	Rekur	120 Tbl zu 3,5 mg	9,50	28,90
GLIBENCLAMID-HORM 3,5	Hormon-Chemie	120 Tbl zu 3,0 mg	14,50	44,10
GLIBENCLAMID-RATIOPHARM	Ratiopharm	120 Tbl zu 3,5 mg	15,00	45,62
GLYCOLANDE N	Delalande	120 Tbl zu 3,5 mg	15,00	45,62
DURAGLUCON N	Durachemie	120 Tbl zu 3,5 mg	17,80	54,14
GLUCO-TABLINEN	Sanorania	120 Tbl zu 3,5 mg	18,00	54,75
GLUCONORM 3,5	Wolff	120 Tbl zu 3,5 mg	27,50	83,65
PRAECIGLUCON	Pfleger	120 Tbl zu 3,5 mg	32,89	100,04
GLIMIDSTADA	Stada	120 Tbl zu 3,5 mg	33,60	102,20
DIA-BASAN	Sagitta	120 Tbl zu 3,5 mg	33,95	103,26
EUGLUCON N	Hoechst	120 Tbl zu 3,5 mg	39,40	119,84
GLIBEN PUREN N	Klinge-Nattermann Puren	120 Tbl zu 3,5 mg	48,50	147,52

In unserem Preisvergleich haben wir qualitätsgeprüfte und für gut befundene 3,5 mg Glibenclamid-Präparate nach steigenden Kosten angeordnet.

Bis Ende 1983 betragen die Jahresbehandlungskosten eines Diabetikers mit EUGLUCON N 3,5 mg (1 Tbl/Tag) DM 205,28. Unter dem Druck des nachstoßenden Wettbewerbs und des drohenden Kartellverfahrens haben die Originalausbieter den Preis des meistverordneten Antidiabetikums inzwischen fast halbiert. Im günstigsten Fall liegen die Jahresbehandlungskosten gegenwärtig unter DM 30,- (Rekur).

Im derzeitigen Preisgefüge erscheint die Verordnung von EUGLUCON-Reimporten nicht zweckmäßig (Jahresbehandlungskosten bei täglich 5 mg: DM 111,93).

## Therapiekritik

### BEWERTUNG VON DIPYRIDAMOL (PERSANTIN, IN ASASANTIN U. A.) ALS ANTITHROMBOTIKUM

... Indikationskatalog des Herstellers irreführend, kostspielig und potentiell gefährlich

Das 1959 in die Therapie als Vasodilatator und Koronartherapeutikum eingeführte Dipyridamol (PERSANTIN, in PERSUMBRAN u. a.) hat in seinem ursprünglichen Anwendungsgebiet, der Behandlung der Angina pectoris, an Bedeutung verloren. Dem Mittel wird ein Nutzen bei koronaren Herzerkrankungen abgesprochen. Eher ist das Gegenteil zu vermuten: Durch i.v.-Gabe von Dipyridamol lassen sich Angina-pectoris-Anfälle provozieren (Raubeffekt in ischämischen Arealen). Unter Beachtung besonderer Kautelen gilt heute sein Einsatz als Diagnostikum zur Erkennung einer Koronarinsuffizienz in der Kardiologie als kunstgerecht.<sup>1</sup>

Dipyridamol wird versuchsweise als Antithrombotikum und Thrombozytenaggregationshemmer zur Thromboseprophylaxe eingesetzt. Es soll die Effekte der Acetylsalicylsäure (ASPIRIN u. a.) verstärken. Eine Fixkombination ist als ASASANTIN im Handel.

Ein in England erscheinender unabhängiger Arzneimittelinformationsdienst<sup>2</sup> untersuchte die Ergebnisse verschiede-