

# Aktuelle Medizin

Zur Fortbildung

## H<sub>2</sub>-Blocker – einmal abends

Peter Müller, Hanns-Gerd Dammann\*), Bernd Simon

Aus der Medizinischen Klinik, Gastroenterologische Abteilung (Leiter Professor Dr. med. Burkhard Kommerell) der Universität Heidelberg

Eine einmal tägliche Darreichungsform ist patientenfreundlich und dürfte eine hohe Compliance gewährleisten. Aus diesem Grunde werden zur Zeit H<sub>2</sub>-Blocker in der Akutbehandlung des Ulcus duodeni in der Einmal-am-Abend-Dosierung geprüft. Die Arbeit diskutiert die ersten klinischen Befunde mit dieser neuen Darreichungsform.

Bereits in den 30er Jahren wurde von Henning und später von Dragstedt auf die pathogenetische Schlüsselrolle der nächtlichen Säuresekretion bei der Ulcus-duodeni-Erkrankung hingewiesen. Ihr Stellenwert wird durch folgende klinische Beobachtungen eindrucksvoll unterstrichen: So ist eine effektive Ulcus-duodeni-Prophylaxe durch ausschließliche Unterdrückung der nächtlichen Säureproduktion möglich. Auch läßt sich bei Patienten mit „therapie-resistenten“ Ulcera duodeni ein fehlendes Ansprechen der H<sup>+</sup>-Aktivität auf H<sub>2</sub>-Blocker besonders in den Nachtstunden nachweisen (15\*\*).

Standardtherapeutika bei diesem Krankheitsbild sind heutzutage die H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Der erste Vertreter dieses Wirk-

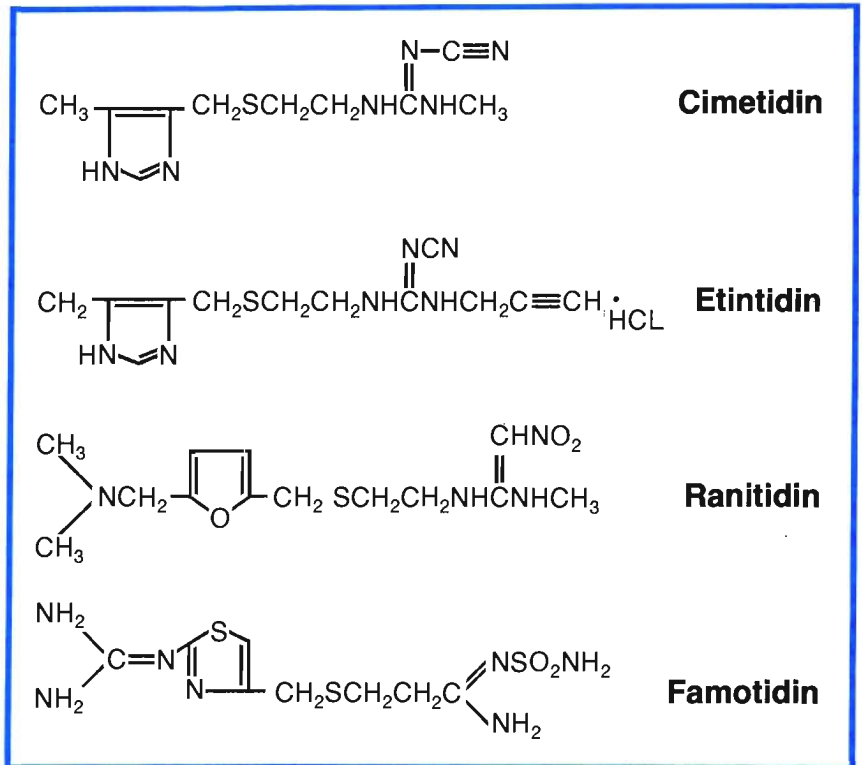


Tabelle 1: Strukturformeln von H<sub>2</sub>-Blockern

prinzips – Cimetidin (Tagamet®) – wurde unter der Vorstellung eines möglichst konstanten Säureschutzes über Tag und Nacht zunächst in der 4mal täglichen Dosierung (1000–1200 mg/die) angeboten. Inzwischen können allerdings Patienten mit der compliancefreundlichen 2mal täglichen Dosierung zu je 400 mg behandelt werden, die bei insgesamt schwä-

cher ausgeprägter Säurehemmung identische Abheilungsraten erzielt (12, 16, 20). Umstritten ist im Augenblick, ob diese Dosierung auch hinsichtlich der Linderung der Schmerzsymptomatik

\*) Krankenhaus Bethanien, Martinstraße 44, 2000 Hamburg 20

\*\*) Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck.

Tabelle 2: Einfluß unterschiedlicher Darreichungsformen von Cimetidin und Ranitidin auf die mittlere 24stündige intragastrale H<sub>2</sub>-Aktivität unter normalen Ernährungsbedingungen. Die Versuchspersonen erhielten in Doppel-Blind-Crossover-Anordnung Testmedikamente bzw. Placebo. In stündlichen Intervallen wurde über die Magensonde 5–10 ml Magensaft aspiriert und die Azidität in mmol/l bestimmt (5–7)

	4-Wochen-Heilungsraten unter	
	2×400 mg die	2×400 mg nocte
Doppelblindstudien	65/96 68%	76/91 84%
Einfachblindstudien (ohne Plazebo)	161/212 76%	160/212 75%
Gesamt	226/308 73%	236/303 78%

der herkömmlichen ebenbürtig ist (11). Aufgrund seines pharmakodynamischen Verhaltens wurde der zweite klinisch eingesetzte H<sub>2</sub>-Blocker – Ranitidin (Sostril®, Zantic®) – von Anfang an in der 2mal täglichen Dosierung geprüft. Auch die Neuentwicklung Famotidin\*\*\* (MK 208) weist bei etwa 6- bis 8fach niedrigerer Substanzmenge eine vergleichbar lange Wirkdauer wie Ranitidin auf und wird in Japan in der 2mal täglichen Dosierung beim Ulcus duodeni erprobt (17, 18). Das dem Cimetidin strukturell verwandte Etintidin\* wird ebenfalls derzeit in der 2mal täglichen Dosierung klinisch getestet (Strukturformeln der 4 H<sub>2</sub>-Blocker, siehe Tabelle 1).

**Intragastrale Aziditätsmessungen**

Lange Zeit sah es so aus, als könnte das angestrebte Ziel – Akutbehandlung des Ulcus duodeni mit einer Tablette täglich – im Falle der H<sub>2</sub>-Blocker nicht erreicht werden. Zwar wurden in Pilotstudien lang wirksame H<sub>2</sub>-Rezeptoren-Antagonisten (wie z. B. SKF 93479 und AH 23844) getestet; sie mußten jedoch wegen toxiologischer Probleme vor ihrem breiteren klinischen Einsatz zurückgezogen werden.

Nach humanpharmakologischen Untersuchungen wird die 24-stündige intragastrale Azidität in identischem Ausmaß gehemmt, gleichgültig, ob die Tagesdosen von Cimetidin (800 mg) und Rani-

Hemmung der mittleren 24stündigen intragastralen H <sup>+</sup> -Aktivität	
H <sub>2</sub> -Blocker	
Cimetidin	
– 2×400 mg die	42%
– 800 mg nocte	51%
Ranitidin	
– 2×150 mg die	70%
– 300 mg nocte	74%

Tabelle 3: Akutbehandlung der Ulcus-duodeni-Erkrankung mit Cimetidin: Wirksamkeitsvergleich zweier Dosierungsformen (Europäische Daten)

tidin (300 mg) auf morgens und abends verteilt, oder ausschließlich abends eingenommen werden. Die Messung der intragastralen Azidität über 24 Stunden unter standardisierten Ernährungsbedingungen gilt als zuverlässiges Nachweisverfahren zur Prüfung antisekretorischer Substanzen unter möglichst lebensnahen Bedingungen. So wurde mit 2mal 400 mg Cimetidin täglich bzw. 2mal 400 mg Cimetidin nocte eine Hemmung der Säurekonzentration über Tag und Nacht um ca. 42 Prozent bzw. 50 Prozent erreicht; für 2mal 150 mg Ranitidin täglich bzw. 1mal 300 mg Ranitidin nocte lag die Säurereduktion bei 70 bzw. 74 Prozent (siehe Tabelle 2). Der Schwerpunkt des pharmakologischen Effektes lag bei einmaliger abendlicher Darreichung verständlicherweise in den Nachtstunden: so wurde die intragastrale Azidität zwischen 23 Uhr abends und 7 Uhr morgens unter

und 95 Prozent gehemmt. Am darauffolgenden Tag ließ die Wirkung von Cimetidin rasch nach, während sich unter 300 mg Ranitidin nocte noch ein ausreichender Säureschutz von etwa 50 Prozent nachweisen ließ. 40 mg Famotidin unterdrückte den menschlichen Säureoutput ebenso stark und lang anhaltend wie 300 mg Ranitidin nocte (5, 6, 7, 14).

**Ulcus-duodeni-Studien**

Aufgrund dieser Säuredaten konnte erwartet werden, daß Cimetidin und Ranitidin (aber auch Famotidin) sich für die einmal tägliche Einnahmeform in der Akutbehandlung der Ulcus-duodeni-Erkrankung eignen. Diese Vermutung wird durch erste Therapiestudien bestätigt. Im Schrifttum liegen Erfahrungen an mehreren 100 derart behandelter Patienten

\*\*\*) noch nicht im Handel.

mit akuter Ulcus-duodeni-Erkrankung vor, die im Rahmen internationaler Multicenter-Studien über 4 Wochen mit 2mal 400 mg Cimetidin täglich beziehungsweise 2mal 400 mg Cimetidin nocte, oder mit 2mal 150 mg Ranitidin täglich bzw. mit 1mal 300 mg Ranitidin nocte behandelt worden waren.

Wie Tabellen 3 und 4 zeigen, ergeben sich identische Abheilungsdaten für beide Dosierungs-

formen von Cimetidin und Ranitidin, die zwischen 75 und 85 Prozent lagen (4, 9, 10).  
 din nocte ein rascheres Abheilen der Ulcera duodeni als unter der herkömmlichen 2mal täglichen Dosierung beobachtet. Nach Untersuchungen von Wormsley et al. (2) ist die nächtliche Säureantwort auf H<sub>2</sub>-Blocker bei Rauchern generell herabgesetzt. Eine höhere abendliche Dosierung beider Medikamente könnte dieses Phänomen überspielen.

Auch die Besserung des Ulkus-Beschwerdebildes setzte ver-

abendliche Gabe dieses H<sub>2</sub>-Blockers, die am darauffolgenden Tag keinen Säureschutz mehr gewährleistet, tatsächlich der herkömmlichen 1000-mg-Cimetidin-Dosierung in allen Aspekten ebenbürtig bleibt.

Tabelle 5 zeigt die vorläufigen Ergebnisse einer in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten Ranitidin-Vergleichsstudie. Ambulante Ulcus-duodeni-Patienten wurden entweder mit 2mal 150 mg täglich oder mit 2 Tabletten zu je 150 mg nocte über 4 bis 8 Wochen behandelt. In beiden Behandlungsgruppen wurden die für Deutschland üblichen hohen Abheilungsraten von 90 Prozent nach 4 Wochen erzielt (1).

Aufgrund des Säureprofils war vorauszusehen, daß auch Famotidin sich für die einmal abendliche Gabe eignet. Nach vorläufigen Berichten an mehr als 400 ambulanten Ulcus-duodeni-Patienten (Deutschland und Italien) ergaben sich unter 2mal 20 mg Famotidin täglich beziehungsweise 1mal 40 mg Famotidin nocte identische Abheilungsraten, die nach vierwöchiger Therapie zwischen 75 und 83 Prozent lagen.

Bisher liegt nur eine einzige Studie vor, bei der zwei H<sub>2</sub>-Blocker in der neuen Darreichungsform direkt miteinander verglichen wurden. 2mal 300 mg Etintidin nocte beziehungsweise 2mal 150 mg Ranitidin nocte führten nach 4wöchiger Therapie zu Heilungsraten zwischen 75 und 89 Prozent (n = 40) (8).

**Schlußfolgerungen**

Die Ergebnisse der bisher mitgeteilten Studien lassen erkennen, daß die medikamentöse Behandlung des akuten Ulcus duodeni weiter vereinfacht werden konnte. Dies dürfte zu einer höheren Patienten-Compliance führen. Auch Raucher scheinen von dieser neuen Darreichungsform von H<sub>2</sub>-Blockern zu profitieren. ▷

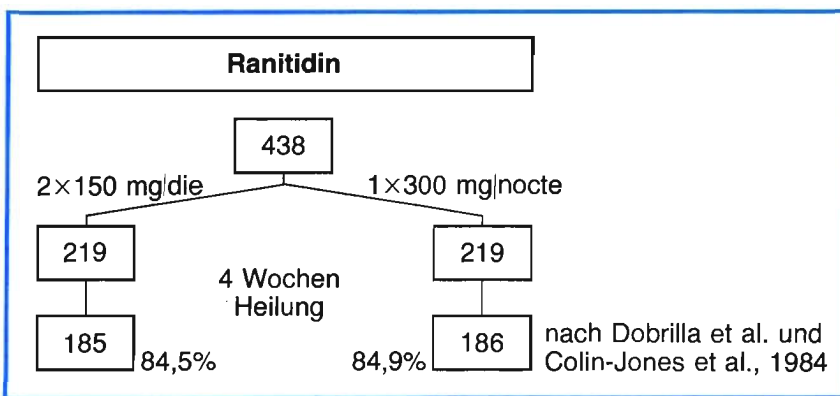


Tabelle 4: Akutbehandlung der Ulcus-duodeni-Erkrankung mit Ranitidin: Wirksamkeitsvergleich zweier Dosierungsformen (Europäische Daten)

Behandlungsdauer	Heilungsraten unter	
	2x150 mg die	2x150 mg nocte
4 Wochen	63/68 93%	65/69 94%
8 Wochen	68/68 100%	69/69 100%

Tabelle 5: Behandlung der Ulcus-duodeni-Erkrankung mit Ranitidin: Wirksamkeitsvergleich zweier Dosierungsformen (Deutsche Multicenter-Studie, Zwischenergebnis, Stand Mai 1984)

gleichbar rasch ein. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, daß 2mal 400 mg Cimetidin täglich der ursprünglichen Cimetidin-Dosierung von 1000 bis 1200 mg täglich gerade hinsichtlich dieses Parameters nicht gleichwertig zu sein scheint (3, 13). So muß im Augenblick offen bleiben, ob die einmal

Interessanterweise sollen besonders Raucher von der neuen Darreichungsform beider H<sub>2</sub>-Blocker profitieren: so wurden sowohl unter 2mal 400 mg Cimetidin nocte als auch unter 1mal 300 mg Raniti-

gleichbar rasch ein. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, daß 2mal 400 mg Cimetidin täglich der ursprünglichen Cimetidin-Dosierung von 1000 bis 1200 mg täglich gerade hinsichtlich dieses Parameters nicht gleichwertig zu sein scheint (3, 13). So muß im Augenblick offen bleiben, ob die einmal

Mit klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf das Endokrinium ist bei der Einmalgabe von Cimetidin und Ranitidin (aber auch von Famotidin und Etintidin) nicht zu rechnen. Auch bei der höheren Ranitidin-Dosierung sind keine hemmenden Einflüsse auf den Arzneimittelmetabolismus in der Leber zu erwarten. Dies scheint nach den Erfahrungen auch für Famotidin zuzutreffen (19).

*Anmerkung der Redaktion:* Während der Drucklegung dieses Beitrags erschien im British Medical Journal 289, Nr. 6.456, vom 24. 11. 1984, Seite 1418, eine vergleichende Studie über die Einmalgabe von 800 mg Cimetidin oder 2mal 400 mg bei akutem Duodenalgeschwür. Nach einer vierwöchigen Behandlung erwies sich die einmalige Gabe als schwach signifikant besser gegenüber der zwei-

maligen Gabe (84 Prozent gegenüber 68 Prozent Heilung,  $p < 0,05$ ).

Anschrift für die Verfasser:  
Dr. Peter Müller  
Professor Dr. med. Bernd Simon  
Medizinische Klinik  
der Universität,  
Gastroenterologische Abteilung  
Bergheimer Straße 58  
6900 Heidelberg

KURZMITTEILUNG

## Desinfektion bei AIDS?

Keine besondere Gefährdung von Patienten und Pflegepersonal durch AIDS-Patienten

Die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V., die Sektion Virologie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, das Paul-Ehrlich-Institut / Bundesamt für Sera und Impfstoffe und die Arbeitsgruppe AIDS des Bundesgesundheitsamtes stellen fest, daß bisher aufgrund mehrjähriger Erfahrungen in verschiedenen Ländern bei der Betreuung und Behandlung von AIDS-Patienten – selbst bei längerer Intensivpflege – beim Pflegepersonal und bei anderen Patienten kein Hinweis auf eine Gefährdung durch HTLV III erhalten wurde. In den USA ist seit drei Jahren eine große Anzahl von Angehörigen der medizinischen Berufe in sorgfältiger Überwachung. Auch in den mehr als 350 Fällen, in denen das Pflegepersonal sich zufällig Verletzungen zuzog – zum Beispiel Stich mit der Kanüle eines AIDS-Patienten – konnte in den USA bis jetzt in keinem Fall eine Infektion nachgewiesen werden, obwohl bei dieser Form der Übertragung (das Virus kann im Blut von infizierten Personen enthalten sein) zunächst mit einem erhöhten Infektionsrisiko

zu rechnen war. Eine Übertragung von Patient zu Patient im Krankenhaus ist bisher nicht beschrieben worden.

Bei dem kürzlich in England berichteten Fall der Übertragung des HTLV-III-Virus (mutmaßlicher Erreger des AIDS), das von einer Patientin in Zentralafrika akquiriert wurde, war es zu einer Mikroinjektion von Blut in Zusammenhang mit der Blutentnahme bei der Patientin gekommen.

Diese Beobachtungen bestärken die Erfahrung, daß AIDS nur durch intensiven Körperkontakt mit Risikopatienten – hauptsächlich durch homo- und heterosexuellen Geschlechtsverkehr – oder durch direkte Injektion von Blut oder Blutprodukten übertragen wird.

Das HTLV-III-Virus zeichnet sich, wie alle Retroviren außerhalb des Organismus, durch eine hohe Labilität im Vergleich zu vielen anderen Erregern aus und wird dementsprechend durch alle bisher untersuchten Desinfektionsmittel einschließlich 25prozentigem Äthanol inaktiviert. □

Ärzte, Op-Personal, Laborpersonal, Pflegepersonal und Reinigungspersonal sowie Patienten, zum Beispiel Frischoperierte, Dialysepatienten, Endoskopiepatienten und Intensivpatienten sind durch das HTLV-III im Krankenhaus nicht spezifisch gefährdet. Für die HTLV-III-Infektion sind nosokomiale Infektionsketten nicht bekannt.

Wir distanzieren uns deshalb von den unserer Ansicht nach überzogenen Darstellungen und Werbeaktionen, wie sie zur Zeit von einer Desinfektionsmittel-Firma verbreitet werden.

- Prof. Dr. H. D. Brede, Frankfurt;
- Prof. Dr. F. Daschner, Freiburg;
- Prof. Dr. F. Deinhardt, München;
- Prof. Dr. O. Drees, Hamburg;
- Prof. Dr. H. J. Eggers, Köln;
- Prof. Dr. K. O. Habermehl, Berlin;
- Prof. Dr. M. A. Koch, Berlin;
- Prof. Dr. R. Kurth, Frankfurt;
- Prof. Dr. Dr. E. Kuwert, Essen;
- Prof. Dr. G. Maass, Münster;
- Prof. Dr. G. A. Martini, Marburg/L.;
- Akad. Oberrat Dr. O. Thraenhardt, Essen. □