

# Expektoranzien, Antitussiva, Bronchospasmolytika

## Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen

Ekkehard Haen, München

Die Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankung richtet sich gegen

- den Spasmus der Bronchialmuskulatur,
- das Ödem in der Schleimhaut und
- die vermehrte Absonderung eines ungewöhnlich zähen Schleims.

Hierfür stehen Expektoranzien, Antitussiva, Bronchospasmolytika, Corticosteroide, Prophylaktika und bei Überlagerung der Grunderkrankung durch bakterielle Infektionen auch Antibiotika zur Verfügung (Tab. 1).

### Expektoranzien

Bei den Expektoranzien unterscheidet man

- Sekretolytika, sie stimulieren die Absonderung eines dünnflüssigen Schleims,
- Mukolytika, sie reduzieren die Zähigkeit des Schleims, und
- Sekretomotorika, sie stimulieren den Auswärtstransport des Schleims (Tab. 2).

Diese Unterscheidung ist zwar einfach und einleuchtend, leider jedoch keineswegs auf alle Substanzen so absolut anwendbar. Sekretolytika und Mukolytika erleichtern zum Beispiel durch die Verminderung der Zähigkeit des Bronchialsekretes dessen Auswärtstransport, wirken dadurch also auch sekretomotorisch.

Außerdem haben Sekretolytika auch mukolytische und Mukolytika auch sekretolytische Eigenschaften.

### Sekretolytika

Die Wirkung der Sekretolytika besteht in einer Erhöhung des Wassergehaltes des Bronchialsekretes. Auf diese Weise wird die Viskosität des Schleims herabgesetzt, der dann besser abgehustet werden kann. Eines

Tab. 1. Arzneimittelgruppen zur Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen

- Expektoranzien
- Antitussiva
- Bronchospasmolytika
- Corticosteroide
- Prophylaktika
- (Chemotherapeutika)

Tab. 2. Expektoranzien

#### Sekretolytika

Kaliumiodid  
Ambroxol  
Bromhexin

#### Mukolytika

Acetylcystein  
Carbocistein  
Mesna

#### Sekretomotorika

Beta-Sympathomimetika  
Methylxanthine

der ältesten Verfahren, dem diese Wirkung zugeschrieben wird, ist die Inhalation von Wasser in Form von heißem Wasserdampf („Dampfbad“), dem auch ätherische Öle (z. B. Pfefferminzöl, Kampferöl, Eukalyptusöl u. a., Tab. 3) zugesetzt werden können. Es ist jedoch fraglich, ob bei intakten Atemwegen (nicht-intubierter Patient) die Anfeuchtung der Atemluft wesentlich über die physiologische Anfeuchtung im Nasen-Rachen-Raum gesteigert werden kann. Alle ätherischen Öle und auch das mit dem Wasserdampf inhalierte hypotone Wasser wirken dagegen *schleimhautreizend*, wodurch bei empfindlichen Personen (z. B. Asthmatikern mit hyperreagiblem Bronchialsystem) Hustenreiz bis hin zum Bronchospasmus ausgelöst werden kann.

Auch einer *erhöhten Flüssigkeitsaufnahme* mit der Nahrung wird eine expektorierende Wirkung zugeschrieben. So sollen Patienten mit Erkältungskrankheiten und obstruktiven Atemwegserkrankungen viel trinken, empfohlen werden 2 bis 3 l/Tag. Diese vermehrte Flüssigkeitsaufnahme wird häufig als Vorausset-

Tab. 3. Inhaltsstoffe von ätherischen Ölen, die als Expektoranzien angewendet werden [aus 10]

Bezeichnung	Vorkommen
Anethol	Anisöl, Fenchelöl
Borneol	Fichtennadelöl, Latschenkiefernöl, Salbeiöl
Carvacrol	Thymianöl
Cineol	Eukalyptusöl
Fenchon	Fenchelöl
Campher	Kampferbaum
Menthol	Pfefferminzöl
Pinen	Terpentinöl
Terpinhydrat*	aus Terpentinöl
Thymol	Thymianöl

\* Bei den als Expektoranzien angewandten „Oxidationsprodukten“ von Terpentinöl soll es sich vor allem um Terpinhydrat handeln.

zung für einen erfolgreichen Einsatz von Expektoranzien genannt. Wichtig ist jedoch, daß die Flüssigkeitsaufnahme lediglich dazu dienen kann, eine eventuelle *Dehydratation* des Patienten auszugleichen, die von sich aus Anlaß zu einer Konzentrierung des Bronchialsekretes sein würde. Versuche, allein durch eine gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme die Expektoration zu verbessern, sind nicht erfolgreich gewesen. Eine Überwässerung des Patienten kann sogar gefährlich sein, vor allem bei älteren Menschen.

Bei Erkältungskrankheiten nimmt man Flüssigkeit gern in Form von *Hustentees* zu sich, die ebenfalls ätherische Öle enthalten (sog. Tee-drogen) (Tab. 4). Aber auch hier dürfte die expektorierende Wirkung weniger durch die Flüssigkeitsaufnahme, als vielmehr durch die *schleimhautreizende Wirkung* der

Dipl.-Biochem. Dr. med. Ekkehard Haen,  
Walther-Straub-Institut für Pharmakologie  
und Toxikologie (Vorstand: Prof. Dr. med.  
Wolfgang Forth), Ludwig-Maximilians-Uni-  
versität München, Nußbaumstraße 26, 8000  
München 2

Tab. 4. Kräutertees und ihre Zubereitungen, die eine schleimlösende Wirkung haben sollen [aus 10]

Pflanze	Pflanzen-teile	Inhaltsstoffe	Propagierte Wirkung	Vorgeschlagene Zubereitung
Anis Pimpinella anisum L.	Samen	2–6 % ätherische Öle: 80–90 % trans-Anethol, daneben 1–2 % Methylchavicol, ca. 1 % Anisaldehyd u. a.	Expektorierend und antiseptisch	1 gehäufte Teelöffel mit ¼ l kochendem Wasser übergießen, 10–15 Minuten ziehen lassen
Eukalyptus Eucalyptus globulus Labill.	Blätter	1,5–3,5 % ätherische Öle: 70–95 % Cineol	Expektorierend, antiseptisch, kühlend	½ Teelöffel mit 150 ml kochendem Wasser übergießen, 10 Minuten ziehen lassen
Fenchel Foeniculum vulgare Mill.	Samen	2–6 % ätherische Öle: 35–90 % trans-Anethol, 10–20 % Fenchon	Expektorierend und antiseptisch	1 gehäufte Teelöffel mit ¼ l kochendem Wasser übergießen, 10–15 Minuten ziehen lassen
Pfefferminze Mentha piperita	Blätter	Bis 1,9 % ätherische Öle: 30–50 % Menthol, 5–20 % Mentholester	Expektorierend, antiseptisch, krampflösend, lokalanästhetisch, kühlend	1,5 g mit kochendem Wasser übergießen und 10–15 Minuten ziehen lassen
Salbei Salvia off. L.	Blätter	0,5–2,5 % ätherische Öle: 50 % Thujon, bis 15 % Borneol und Campher	Expektorierend, antiseptisch, schweißhemmend	1,5–2 g mit kochendem Wasser übergießen und 10 Minuten ziehen lassen
Thymian Thymus vulgaris L.	Blätter	1,5–3 % ätherische Öle: vor allem Thymol und Carvacrol in wechselndem Verhältnis	Expektorierend, antiseptisch, broncholytisch, diuretisch	1 gehäufte Teelöffel mit ¼ l Wasser zum Sieden erhitzen, abseihen

ätherischen Öle zustande kommen. Diese Schleimhautreizung wird allgemein als Wirkungsmechanismus der Sekretolytika angesehen, und zwar entweder *lokal* durch Reizung der Bronchialschleimhaut mit den darin enthaltenen Schleimdrüsen oder *reflektorisch* über die Reizung

der Magenschleimhaut. Dies wird besonders am Beispiel des *Kaliumiodids* deutlich: Oral aufgenommenes Kaliumiodid reizt die Magenschleimhaut. Durch die so gesteigerte Aktivität parasympathischer Nervenfasern werden reflektorisch über den Nervus vagus auch die Schleim-

drüsen der Bronchialschleimhaut zur vermehrten Sekretabsonderung angeregt. Allerdings ist die schleimhautreizende Wirkung des Kaliumiodids so stark, daß die Substanz heute wegen ihrer schlechten Verträglichkeit (zu der auch noch die Gefahren durch Iodallergie, Iodakne und durch die Belastung der Schilddrüsenfunktionen kommen) nur noch von theoretischem Interesse ist.

Kaliumiodid wurde gänzlich von *Bromhexin* verdrängt, dessen Synthese vom Vasicin abgeleitet wurde, einem Alkaloid aus dem in Asien heimischen Strauchgewächs *Adhadata vasica* (Abb. 1). Bromhexin kann sowohl systemisch (oral und parenteral) als auch lokal durch Zerstäubung im Inhalator angewandt werden. Es ist recht gut verträglich. Gelegentlich können bei empfindlichen Personen Magenbeschwerden auftreten, vor der Anwendung bei Patienten mit Magen-Darm-Ulzera wird vorsorglich gewarnt.

Wiederholt wurde unter Bromhexin bei Tieren und Menschen eine Zunahme der Sputummenge und eine Reduktion der Viskosität des abgehusteten Schleims beschrieben. Das Sekret wird seröser. Zurückzuführen ist dies offensichtlich auf eine gesteigerte Sekretionsleistung der Bronchialschleimhaut, die wohl auch für die Zunahme von Immunglobulinen (IgA und IgG) und anderen Plasmaproteinen (Präalbumin und Albumin) im Sputum verantwortlich ist, wie sie von einigen Arbeitsgrup-

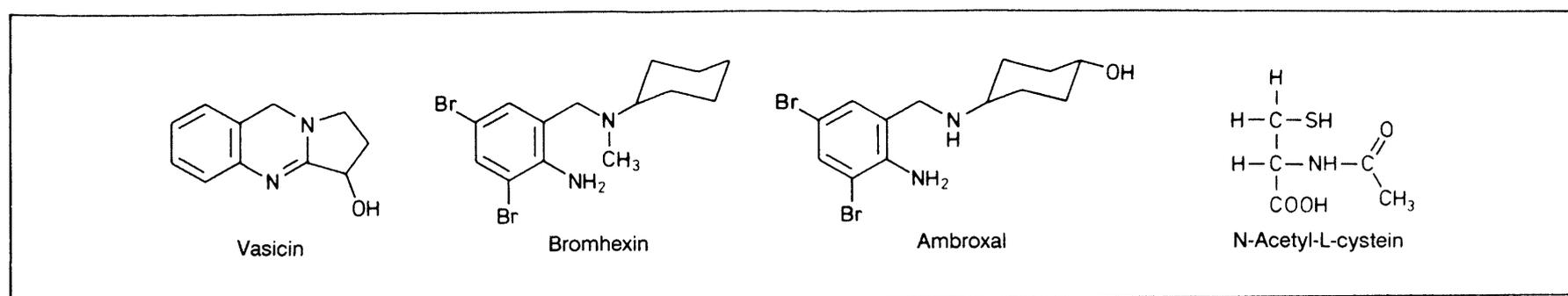


Abb. 1. Strukturformeln von Vasicin, Bromhexin, Ambroxol und N-Acetyl-L-Cystein

pen beschrieben wurde. Auch Antibiotika sollen unter gleichzeitiger Therapie mit Bromhexin im Sputum höher konzentriert werden.

Mit Bromhexin hinsichtlich seiner expektorierenden Wirkung vergleichbar ist das Ambroxol, ein aktiver Metabolit des Bromhexins, der auf die gleiche Art und Weise wie die Muttersubstanz appliziert wird. Die Schleimviskosität wird durch Ambroxol weniger stark beeinflusst als durch Bromhexin. Dafür fördert Ambroxol stärker als Bromhexin die Bildung von *Surfactant*, einer oberflächenaktiven Substanz, die physiologisch in den Alveolen gebildet wird (siehe S. 332). In diesem Bereich der Atemwege gibt es kein Flimmerepithel, so daß dem *Surfactant* neben der Offenhaltung der Alveolen auch eine wichtige Reinigungsfunktion in Richtung der terminalen Bronchiolen zugeschrieben wird.

### Mukolytika

Mukolytika sind Reduktionsmittel mit reaktiven SH-Gruppen (Abb. 1), die durch Reduktion der Disulfidbrücken (S-S-Brücken) im Bronchialschleim die *Quervernetzung brechen* und dadurch die *Zähigkeit des Schleimes herabsetzen*. Von Bedeutung für die Wirkung dieser Substanzen könnten auch ihre *antioxidativen Eigenschaften* sein. Reaktive Oxidationsmittel (Oxidanzien), die das umliegende Gewebe angreifen und so Entzündungen unterhalten, entstehen aus den am Entzündungsprozeß beteiligten Zellen (endogene Oxidanzien), werden aber auch aus der Umwelt aufgenommen (exogene Oxidanzien, z. B. im Zigarettenrauch) (siehe S. 333). Die SH-Gruppen-Reagenzien sind in der Lage, diese Substanzen abzufangen.

Auch die Mukolytika können entweder systemisch oder durch Vernebelung im Inhalator angewandt wer-

den. SH-Gruppen-Reagenzien müssen gut verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Im Lauf der Zeit wird aus den Substanzen Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S) abgespalten, der beim Öffnen der Verpackung durch seinen unangenehmen Geruch nach faulen Eiern auffällt. Auf diesen Umstand sollte der Patient hingewiesen werden. Solange das Verfalldatum aber noch nicht abgelaufen ist, ist damit kein Wirkungsverlust des Präparates verbunden, und seine Verträglichkeit hat sich noch nicht geändert.

### Sekretomotorika

Die Sekretomotorika sind Substanzen, die in die Funktion der Betaadrenergen Rezeptoren des sympathischen Systems eingreifen. Sie stimulieren die Aktivität des Flimmerepithels der Bronchialschleimhaut (Zilien). Bei intaktem Flimmerepithel erhofft man sich von dieser Wirkung eine Erhöhung der mukoziliären Clearance. Die Sekretomotorika werden ausführlich bei den Bronchodilatoren behandelt.

---

## Antitussiva

---

Die Antitussiva gehören im wesentlichen zu den *Opiaten*. Sie unterdrücken zuverlässig den Hustenreflex und werden daher mit gutem Erfolg bei quälendem, unproduktivem Reizhusten angewandt, wie er etwa bei Tumoren auftritt. In den Nachtstunden, wenn der Patient vor Husten nicht schlafen kann, kann ein Einsatz von Antitussiva auch bei anderen Erkrankungen der Atemwege sinnvoll sein.

Die Unterdrückung des Hustenreflexes ist bei der Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen

jedoch im allgemeinen nicht erwünscht. Der Hustenreflex ist ein physiologischer Reflex, der die Beseitigung von Fremdkörpern und großen Schleimmengen aus dem Körper ermöglicht. Gerade bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen, bei denen eine pathologisch hohe Schleimproduktion vorliegt, kann die Unterdrückung des Hustenreflexes bewirken, daß das gebildete Sekret nicht mehr entfernt wird. Der Schleim kann einen guten Nährboden für das Wachstum von Bakterien bieten. Eine *bakterielle Superinfektion* wird aber in jedem Fall die Grunderkrankung verschlimmern und sollte vermieden werden. Ein weiterer Nachteil ist die *atemdepressive Wirkung* der Opiate. Auch diese Wirkung ist gerade bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, bei denen die Versorgung des Patienten mit Sauerstoff ohnehin gefährdet ist, nicht erwünscht. Sie tritt zum Beispiel schon bei 30 mg Codein auf, was einer durchschnittlichen Einzeldosis entspricht. Bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte daher in erster Linie versucht werden, die *Zähigkeit des gebildeten Schleims herabzusetzen* und so das Abhusten zu erleichtern. Aus pharmakologischer Sicht *unsinnig* sind fixe Kombinationen aus Expektoranzien und Antitussiva.

Die hustendämpfende Wirkung der Antitussiva steigt in der Reihenfolge Codein = Dextromethorphan < Ethylmorphin < Dihydrocodein < Hydrocodon < Normethadon.

Gleichzeitig steigt aber auch das Suchtpotential der Substanzen. Ab *Hydrocodon* dürfen sie daher nur auf Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. *Normethadon*, das früher im Kombinationspräparat Ticarda® enthalten war, ist in Deutschland nicht mehr im Handel. Auch *Codein*, *Ethylmorphin* und *Dihydrocodein* haben ein, wenn auch

geringeres Suchtpotential. So unterliegt ihre Verschreibung zwar nicht der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, es darf aber keine Zubereitung verschrieben werden, die mehr als 100 mg pro abgeteilter Arzneiform oder einen Gehalt von mehr als 2,5 % der genannten Substanzen enthält.

*Noscapin* ist eine ebenfalls im Opium vorkommende Substanz, zeigt aber im Gegensatz zu den Opiaten keine analgetischen, keine sedierenden und keine suchterzeugenden Eigenschaften. *Noscapin* stimuliert vielmehr die Atemtätigkeit schwach und erweitert die Bronchien sogar etwas. Die Antitussiva, die zu den Opiaten gehören (eventuell mit Ausnahme von *Noscapin*), wirken mehr oder weniger stark *sedierend*. Durch gleichzeitige Einnahme anderer sedierender Medikamente (Schlafmittel, Tranquillanzien) kann diese Wirkung beträchtlich verstärkt werden, ebenso durch den Konsum von Alkohol. Bei der Abgabe dieser Medikamente ist der Patient auf die Beeinträchtigung seiner Reaktionsfähigkeit beim Autofahren und bei der Bedienung komplizierter Maschinen hinzuweisen.

Neben diesen zentral wirkenden Antitussiva gibt es noch eine Reihe von Substanzen, die sich nicht von den Opiaten herleiten (Tab. 5). Bei ihnen kann nicht eindeutig zwischen zentralen und peripheren Angriffspunkten unterschieden werden. Vor allem in Hustensäften findet sich noch häufig *Ephedrin* als

Tab. 5. Antitussiva, die sich nicht von den Opiaten ableiten [weitere Angaben in 10]

- Benproperin
- Butamirat
- Butetamat
- Clobutinol
- Isoaminil
- Oxeladin
- Pentoxyverin

Tab. 6. Bronchospasmolytika (mit Beispielen)

<b>Beta-Sympathomimetika</b>	
● Adrenalin	Alpha + Beta
● Isoprenalin	Beta <sub>1</sub> + Beta <sub>2</sub>
● Orciprenalin	Beta <sub>1</sub> + Beta <sub>2</sub>
● Fenoterol	Beta <sub>2</sub>
● Salbutamol	Beta <sub>2</sub>
● Terbutalin	Beta <sub>2</sub>
<b>Methylxanthine</b>	
● Theophyllin und Derivate (vgl. Tab. 7, Abb. 8)	
● Coffein	
<b>Parasympatholytika</b>	
● Ipratropiumbromid	
● Oxytropiumbromid	

Antitussivum. *Ephedrin* steht den zentral wirksamen Beta-Sympathomimetika nahe. Seine „antitussive“ Wirkung dürfte aber wohl auf der peripheren bronchodilatatorischen Wirkung der Beta-Sympathomimetika beruhen.

## Bronchospasmolytika

Zu den Bronchospasmolytika zählen die Beta-Sympathomimetika, die Methylxanthine und die Parasympatholytika (Tab. 6).

## Beta-Sympathomimetika

Die Beta-Sympathomimetika spielen in der Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen eine zentrale Rolle. Ohne Zweifel sind sie die am stärksten wirksamen Medikamente. Bei inhalativer Applikation setzt ihre Wirkung binnen Sekunden bis weniger Minuten ein. Beta-Sympathomimetika senken nicht nur den Tonus der Bronchialmuskulatur, sondern auch den cholinergen Tonus, sie hemmen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen und stimulieren die Ziliartätigkeit (Abb. 2). Ihre Wirkung üben sie über die Beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren des sympathischen Systems aus.

Nach ihren pharmakologischen Eigenschaften unterscheidet man Beta<sub>1</sub>- und Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptoren. Am *Bronchialgewebe* finden sich in den kleinen und mittleren Bronchien überwiegend die Adrenozeptoren des *Beta<sub>2</sub>-Typs*, deren physiologischer Ligand das Hormon des sympathischen Systems ist, das *Adrenalin* (Tab. 6). In pharmakologischen Dosen erregt Adrenalin aber auch Beta<sub>1</sub>- und Alpha-Adrenozeptoren des sympathischen Systems. Spezifischer, nämlich nur noch auf Beta-

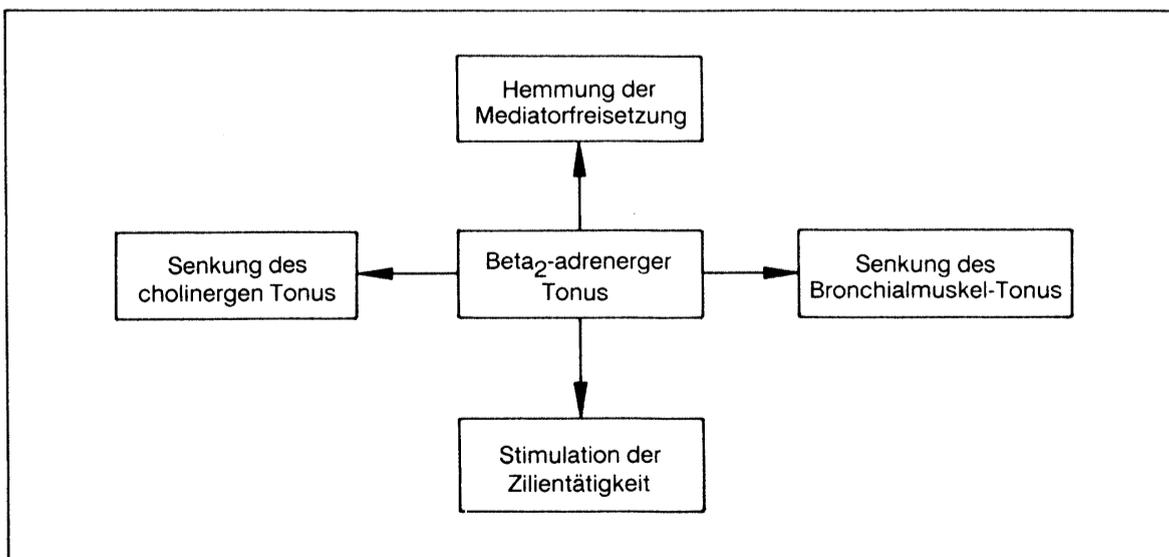


Abb. 2. Die zentrale Rolle des Beta-adrenergen Tonus in der Pathophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen

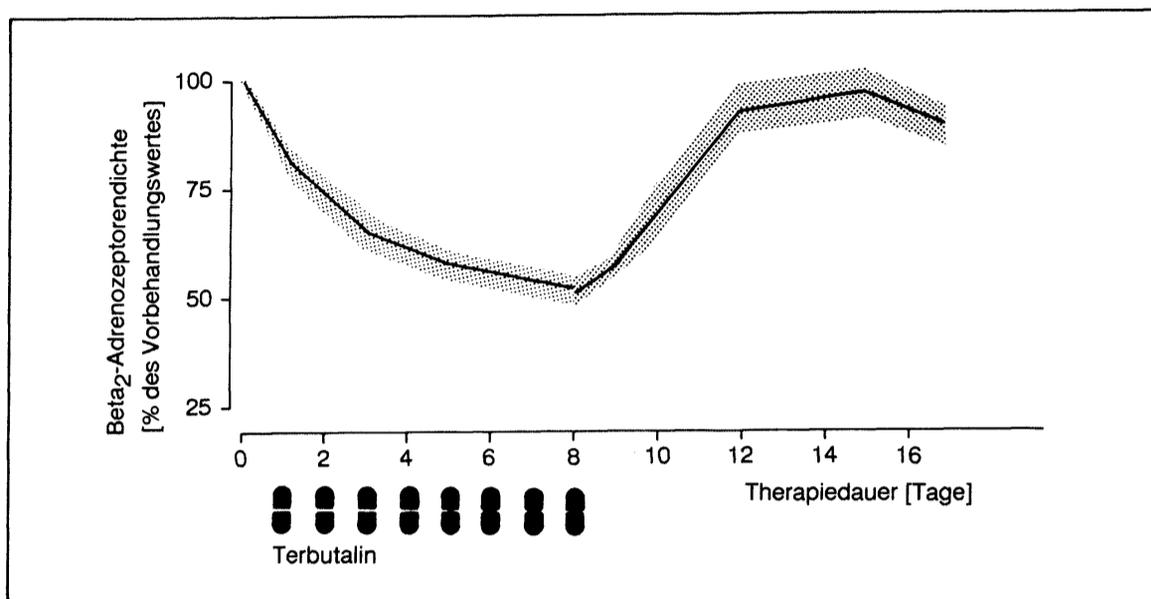


Abb. 3. Abnahme der Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptordichte auf peripheren Lymphozyten unter oraler Therapie mit Terbutalin ( $\bar{x}$  + SE) [aus 7, nach 1]

Adrenozeptoren (Beta<sub>1</sub> und Beta<sub>2</sub>) wirken die Substanzen *Isoprenalin* und *Orciprenalin* (Beta-Sympathomimetika der zweiten Generation). Aber auch sie wurden mittlerweile praktisch ganz durch eine dritte Generation von Arzneistoffen, die sogenannten Beta<sub>2</sub>-spezifischen Sympathomimetika, ersetzt (Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol) (Tab. 6). Ihre Selektivität für Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptoren ist zwar wesentlich höher als bei den Substanzen der zweiten Generation, aber sie ist nicht 100%ig, so daß unerwünschte Wirkungen an Beta<sub>1</sub>-Adrenozeptoren (in erster Linie eine Frequenzzunahme, erhöhte Arrhythmie neigung und höherer Sauerstoffverbrauch am Herzen) nicht restlos ausgeschlossen werden können. Die *Spezifität* ist im wesentlichen eine *Dosisfrage*, das heißt, bei genügend hoher Dosierung werden die kardialen Wirkungen klinisch ebenfalls relevant.

Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Selektivität der Wirkung auf die Lunge ist die *inhalative Applikation*, die sich für die Anwendung der Bronchodilatoren immer mehr durchsetzt. Diese an sich richtige theoretische Überlegung stößt in der Praxis aber auf Probleme: Auch

bei richtiger Handhabung des Dosieraerosols gelangen große Teile einer applizierten Dosis *nicht* in die Atemwege, sondern schlagen sich auf der *Schleimhaut im Mund- und Rachenraum* nieder, von wo sie entweder direkt resorbiert oder verschluckt und im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden. Auf diese Weise können auch inhalativ applizierte Bronchodilatoren systemisch wirksam werden. Abhilfe schaffen hier sogenannte Inhalationshilfen, die den Totraum vor Beginn der Atemwege vergrößern. Mit ihrer Hilfe kann die zu applizierende Dosis auf mehrere Atemzüge verteilt werden.

Unter Behandlung mit Beta-Sympathomimetika bildet sich eine *Tachyphylaxie* aus, die Wirkung der Präparate läßt im Lauf der Zeit nach. Die Patienten werden dadurch zu einer Erhöhung der Dosis verleitet, um die ursprüngliche Wirkung aufrechtzuerhalten. Unter täglicher oraler Applikation konnte als Ursache dieser Tachyphylaxie eine Abnahme der Dichte Beta-adrenerger Rezeptoren auf Lymphozyten beobachtet werden (Abb. 3), der Körper stellt also bei einem Überangebot an Liganden die Empfindlichkeit seiner Zellen für Beta-Sympathomimetika

zurück. Inwieweit ein solcher Prozeß auch unter inhalativer Applikation auftritt, ist sehr umstritten, da Veränderungen, die an Lymphozyten beobachtet werden, nicht unbedingt auch in gleicher Weise im Lungengewebe ablaufen müssen.

### Parasympatholytika

Die Wirkung der Parasympatholytika (Ipratropiumbromid, Oxytropiumbromid) (Tab. 6) beruht auf der Unterbrechung des bronchialen Reflexbogens: Eine durch Reizung von irritativen Rezeptoren zum Beispiel durch Rauch, kalte Luft, Reizgasé (Schwefeldioxid), aber auch durch Mediatoren wie Histamin ausgelöste Erregung wird über afferente parasympathische Nervenfasern zum Zentralnervensystem geleitet. Sie bewirkt eine Aktivitätserhöhung in efferenten parasympathischen Fasern, die die Bronchialmuskulatur innervieren und eine Bronchokonstriktion auslösen. Der bronchiale Reflexbogen ist vor allem für die Pathogenese der *chronischen Bronchitis* von Bedeutung, Vagolytika wirken daher am besten bei dieser Form der obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Auch die Vagolytika werden inhalativ appliziert. Ihre Wirkung wird vom Patienten aber erst nach etwa 30 Minuten wahrgenommen, weshalb viele Patienten, die den schnellen Wirkungseintritt der Beta-Sympathomimetika gewohnt sind, Vagolytika „als unwirksam“ ablehnen. Große Bedeutung hat die fixe Kombination von Vagolytika mit Beta-Sympathomimetika erlangt (Ipratropiumbromid + Fenoterol). Beide Substanzen sind additiv wirksam, die Wirkung der einen Substanz kann durch die Wirkung der zweiten Substanz noch verbessert werden. Aus diesem Grunde konnte in der Kombination die Dosierung der Einzelkomponenten reduziert werden.

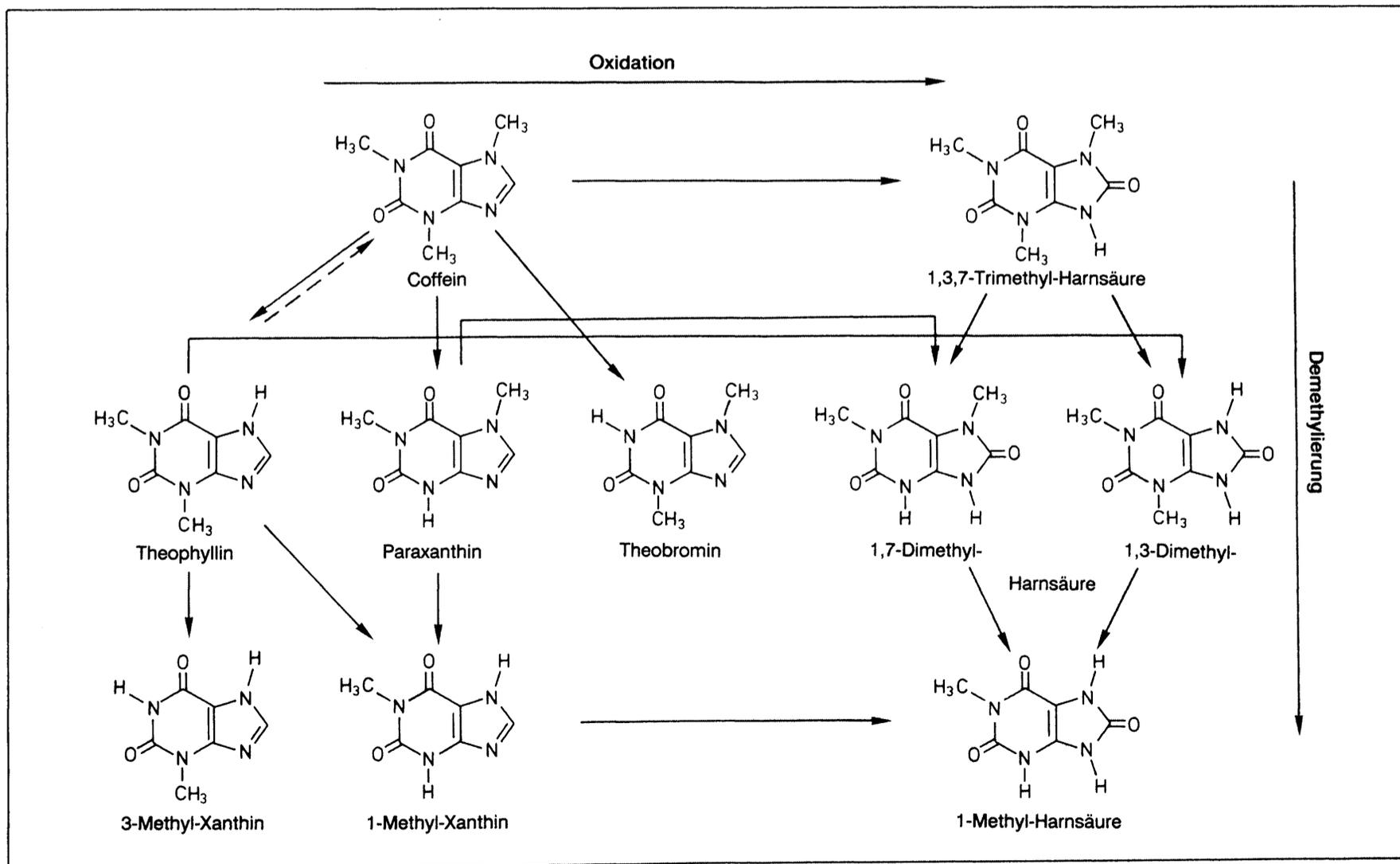
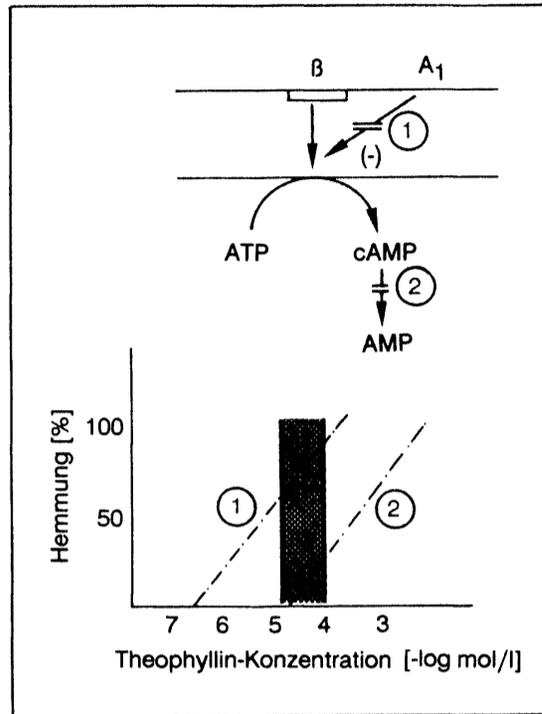
### Methylxanthine

Der Wirkungsmechanismus der Methylxanthine wird heute vielfach und unterschiedlich interpretiert. Ursprünglich hatte man angenommen, daß die Methylxanthine ihre Wirkung durch eine *Hemmung* des Enzyms *Phosphodiesterase* (PDE), das intrazellulär den sekundären Botenstoff cAMP abbaut, ausüben. Dazu sind jedoch Konzentrationen notwendig, die weit über dem therapeutischen Bereich (8 bis 20 µg/ml) liegen. Heute wird ein *Adenosinantagonismus* stark favorisiert, der aber auch nicht alle Wirkungen aus dem vielfältigen Wirkungsspektrum erklären kann. Am wahrscheinlichsten ist wohl eine *Kombination* verschiedener Mechanismen, die alle zu der

beobachteten Wirkung beitragen (Abb. 4).

Das in der Therapie der chronisch-

**Abb. 4. Verschiedene Mechanismen tragen zur Wirkung der Methylxanthine bei. Über Erregung von Adenosinrezeptoren (A<sub>1</sub>) wird die Beta-adrenerge Stimulation der Adenylatzyklase gehemmt (1). Theophyllin-Konzentrationen über 10<sup>-6</sup> mol/l blockieren diese Rezeptoren. Dadurch steigt der intrazelluläre cAMP-Gehalt. Er steigt auch durch Hemmung des abbauenden Enzyms Phosphodiesterase (2). In therapeutisch relevanten Konzentrationen (10<sup>-4</sup> mol/l = 18 mg/l Theophyllin) wird die Phosphodiesterase in vitro aber nur zu etwa 25% gehemmt, während die Blockierung der Adenosinrezeptoren vollständig ist. Beide Mechanismen werden zusammen zur Wirkung der Methylxanthine beitragen. Der therapeutische Bereich für Theophyllin-Serumkonzentrationen ist schattiert [nach 6]**



**Abb. 5. Schema des Abbaus der Methylxanthine im menschlichen Körper**

obstruktiven Atemwegserkrankungen wichtigste Methylxanthin ist *Theophyllin*. Die Methylxanthine werden im Körper durch Oxidation und Demethylierung abgebaut (Abb. 5). Nach gleicher Dosis treten große *interindividuelle Unterschiede* bei den Serumkonzentrationen auf, die auf vielfältige Beeinflussungen des Stoffwechsels durch *andere Medikamente* und durch *Genußmittel* (Rauchen, Coffein) zurückzuführen sind. Durch Markierung mit Radionukliden stellte man fest, daß Theophyllin und Coffein nicht vollständig demethyliert werden, so daß keine Harnsäure entsteht. Das bedeutet, daß Gicht-Patienten nicht auf das Kaffeetrinken verzichten müssen und daß Gicht auch keine Kontraindikation für eine Therapie mit Theophyllin darstellt. Bei Säuglingen, bei denen Theophyllin zur Behandlung des Atemnotsyndroms eingesetzt wird, hat man eine Umwandlung des Theophyllins zu Coffein beobachtet. Ob eine solche Reaktion auch bei Erwachsenen abläuft, ist gegenwärtig ungeklärt. Sicher ist, daß viele Patienten gleichzeitig mehrere Me-

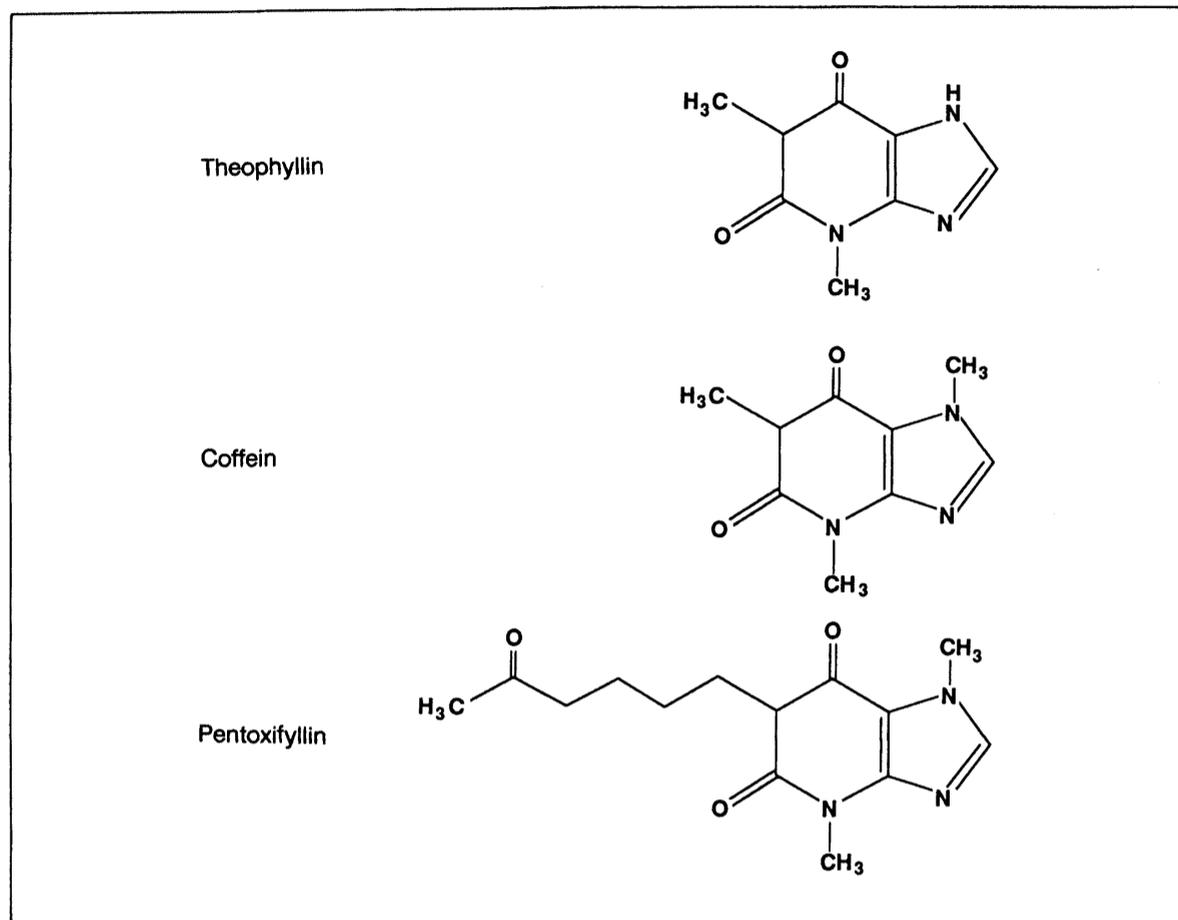


Abb. 7. Methylxanthine, deren Wirkung sich durch gleichzeitige Medikamenteneinnahme oder Verzehr von Genußmitteln überlagern kann

thylxanthine aufnehmen, ohne sich dessen bewußt zu sein. Praktisch relevant sind neben Theophyllin *Coffein* (das gelegentlich in Schmerzmit-

teln enthalten ist, aber auch mit Kaffee, Tee, Cola, Kakao, Schokolade konsumiert wird) und das Medikament *Pentoxifyllin*, das zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt wird (Abb. 6). Oft wird nicht beachtet, daß sich alle drei Substanzen in bezug auf ihre bronchodilatatorischen, kardiostimulierenden und ZNS-stimulierenden Eigenschaften sehr ähneln. Bei der Überwachung der Serumkonzentrationen wird in der Regel nur die Theophyllin-Konzentration bestimmt, obwohl eine Tasse Kaffee immerhin zwischen 70 bis 150 mg Coffein enthält. Wir haben bei einem unserer Patienten einmal die Coffeinkonzentrationen mitbestimmt und dabei festgestellt, daß sie durchaus relevante Größenordnungen erreichen können (Abb. 7). Es bleibt zu prüfen, ob das Auftreten toxischer Wirkungen bei Patienten, deren Theophyllin-Serumkon-

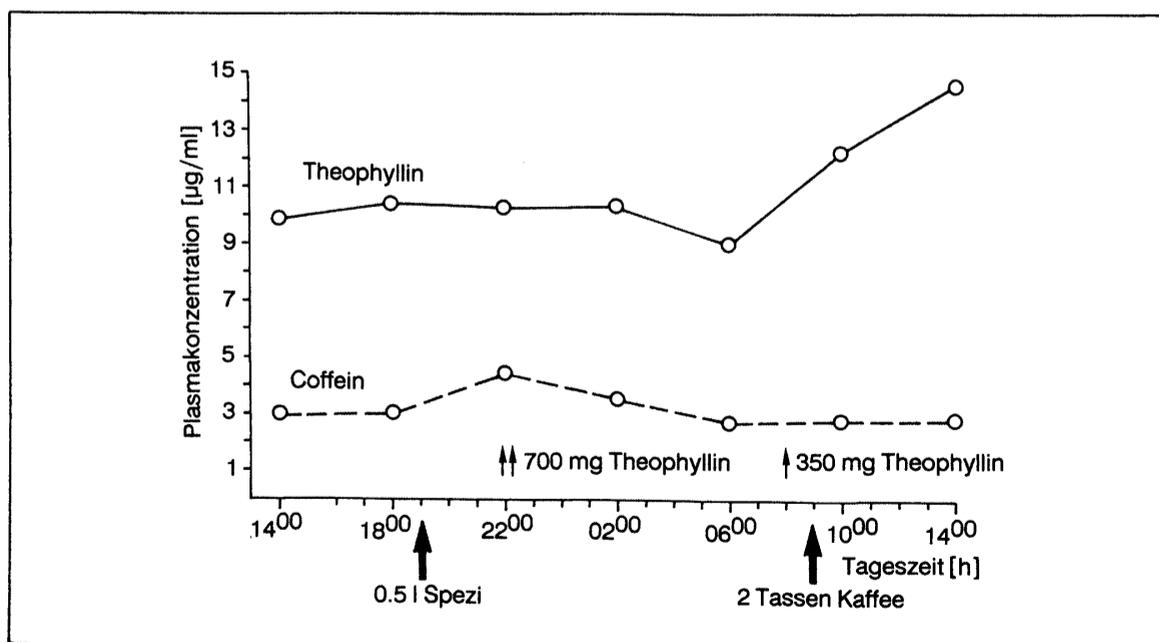


Abb. 6. Plasma-Konzentrationen von Theophyllin und Coffein unter Theophyllin-Therapie. Ein 24jähriger Mann erhielt 350 mg eines retardierten Theophyllin-Präparates morgens um 8 Uhr und 700 mg abends um 22 Uhr (Bronchoretard®). Der junge Mann hatte zwischen 9 und 10 Uhr zwei Tassen Kaffee und zwischen 19 und 20 Uhr 0,5l Spezi (koffeinhaltige Limonade) getrunken [nach 8]

Tab. 7. Theophyllin-Derivate

Theophyllin-Derivate	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	Relative Bronchodilatation
Diprophyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	0,1
Etophyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	0,14
Proxiphyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	0,15
Acephyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	0
Theophyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1

raten eine Renaissance bei der Therapie des *nächtlichen Asthmas*. Bei vielen Asthmatikern kommt es vor allem in den Nacht- und frühen Morgenstunden zu Atemnotattacken, deren Zeitpunkt durch Selbstmessungen der maximalen Atemstromstärke durch die Patienten oder während eines Klinikaufenthaltes ermittelt werden kann (Abb. 9). Abhängig davon können retardierte Bronchodilatoren individuell zeitlich so gezielt eingenommen werden, daß der Zeitraum größter Gefährdung durch ausreichende Wirkstoffkonzentrationen abgedeckt wird. Außerdem hat man festgestellt, daß nach abendlicher Tablettengabe die Wirkstoffkonzentrationen im Blut langsamer und weniger stark ansteigen, die Spitzenkonzentration wird erst später erreicht. Daraus wurde die Empfehlung abgeleitet, die Theophyllin-Gesamttagesdosis zu dritteln und  $\frac{2}{3}$  davon in Form von Retardpräparaten abends,  $\frac{1}{3}$  morgens zu geben. Durch ein solches Therapie-schema werden einigermaßen gleich-

zentrationen im therapeutischen Bereich liegen, nicht durch das Zusammenspiel mehrerer gleichzeitig aufgenommener Methylxanthine verursacht wird.

Es gibt verschiedene *Methylxanthin-Derivate*, die sich vom Theophyllin ableiten (Tab. 7). Sie wurden ursprünglich synthetisiert, um besser lösliche Präparate zu erhalten. Sie werden in unterschiedlichem Maße nach oraler Gabe resorbiert und sind alle *schwächer* wirksam als Theophyllin selbst. Im Körper werden sie nicht zu Theophyllin umgewandelt. Die *Theophyllin-Salze* dagegen enthalten als wirksamen Bestandteil Theophyllin (Abb. 8); als wasserlösliche Verbindungen werden sie zur intravenösen Injektion benötigt.

Die Methylxanthine erleben gegenwärtig in Form von Retardpräpa-

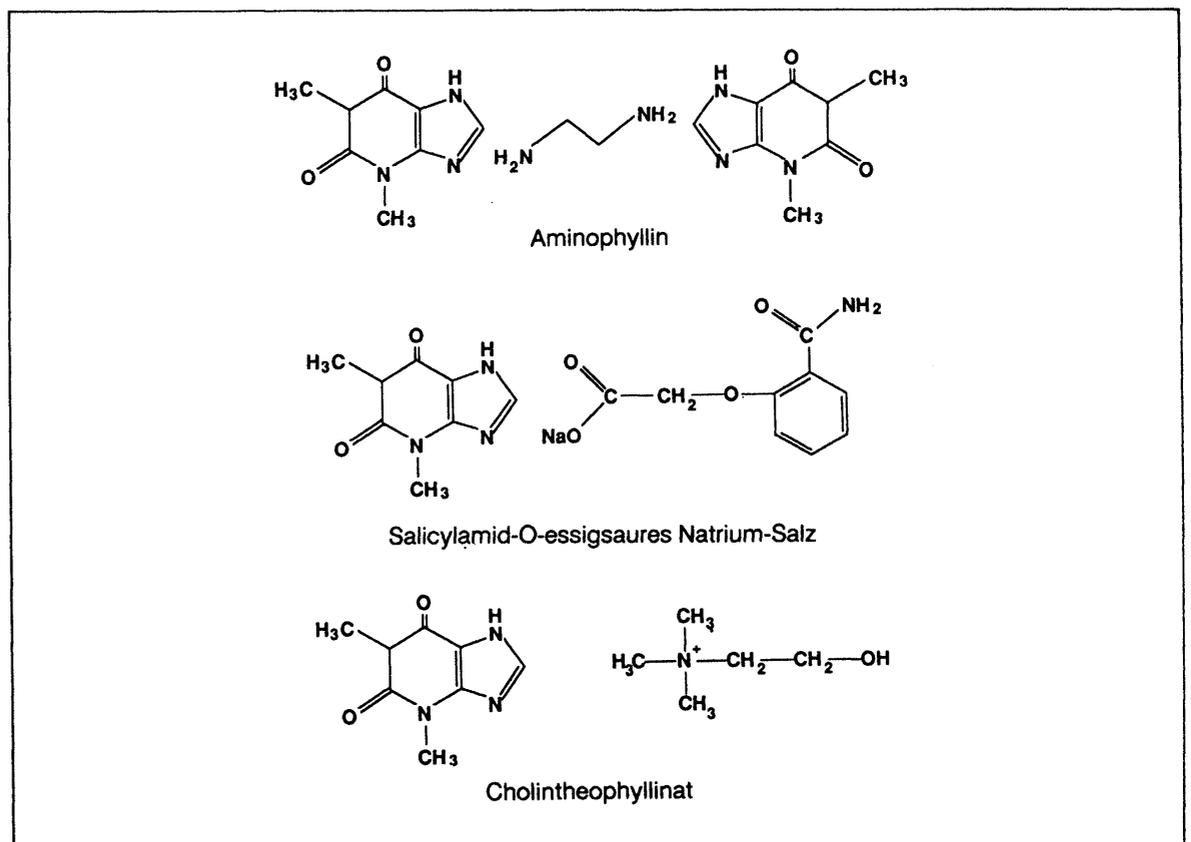


Abb. 8. Strukturformeln der Theophyllin-Salze zur parenteralen Applikation

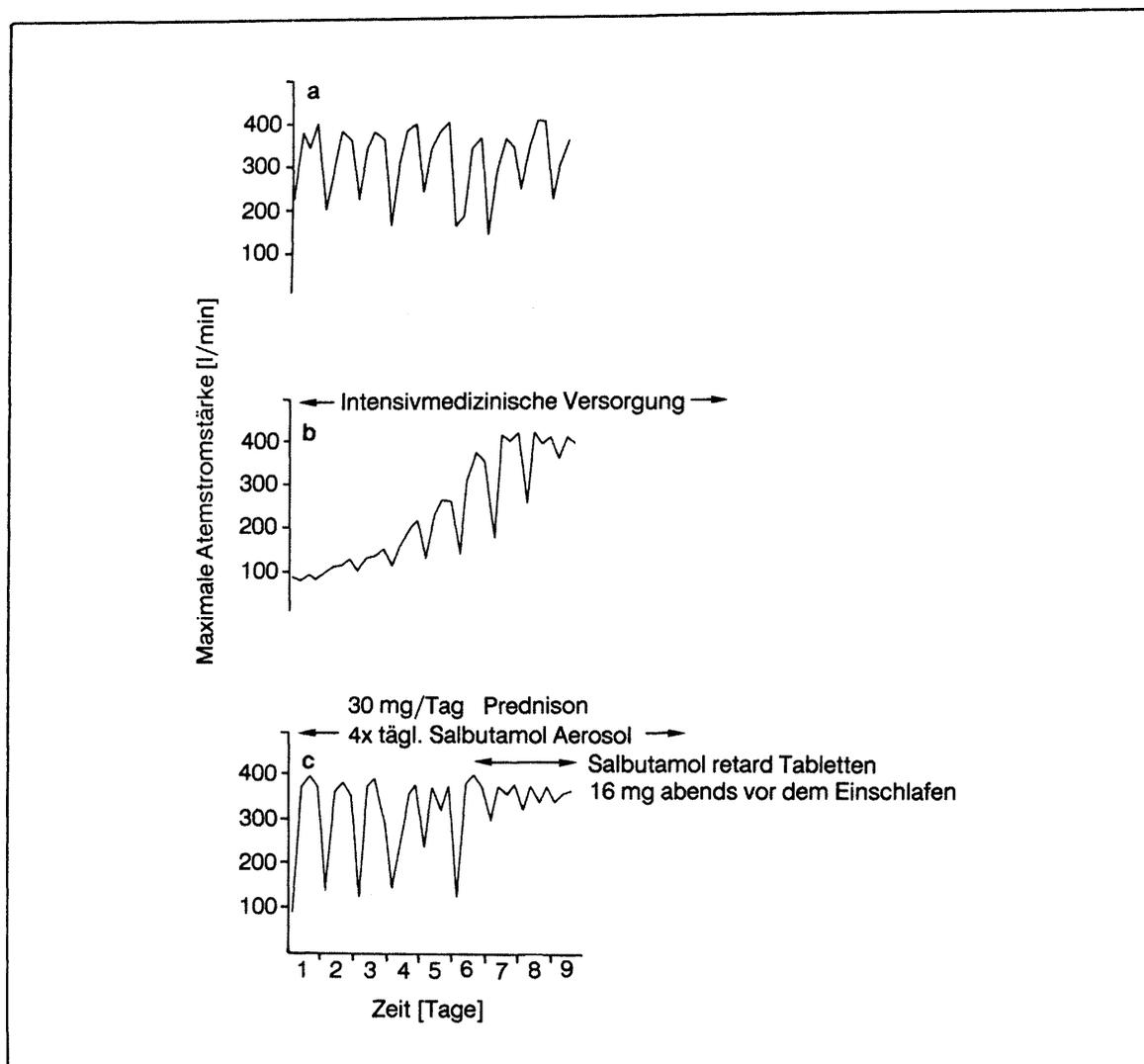


Abb. 9. Selbstmessungen der maximalen Atemstromstärke durch Asthmapatienten. Mit Hilfe von Peak-flow-Monitoren bestimmten Patienten selbst zu verschiedenen Tageszeiten ihre Lungenfunktion. Bei dem unbehandelten Patienten im oberen Bild (a) werden die typischen Verschlechterungen der maximalen Atemstromstärke in den frühen Morgenstunden deutlich. Die Werte steigen im Laufe des Tages spontan an, um am nächsten Morgen wieder abzufallen. Die mittlere Kurve (b) gibt die entsprechenden Werte eines Patienten wieder, der mit einem schweren Asthmaanfall auf die Intensivstation eines Krankenhauses eingeliefert worden war. Trotz offensichtlicher Besserung der Lungenfunktion während des Tages bleiben die schlechten Werte in den frühen Morgenstunden noch lange Zeit bestehen. Dieses „nächtliche“ oder „früh-morgendliche“ Asthma ließ sich bei einem dritten Patienten (c) gut mit abendlichen oralen Gaben eines retardierten Bronchodilatators kontrollieren [nach 17]

mäßige Wirkstoffkonzentrationen im Blut aufrechterhalten und das nächtliche Tief der Lungenfunktion wirksam gemildert (Abb. 10).

## Corticosteroide

Auf Grund ihrer vielfältigen Wirkungen sind die Corticosteroide zwischen Bronchodilatoren und Pro-

phylaktika einzuordnen. Ihre wesentlichste Wirkung dürfte auf der *Hemmung der Entzündungsreaktionen* beruhen, die über die Abschwellung der Schleimhaut zur Bronchodilatation beiträgt. Hierfür ist jedoch wohl eine längere Behandlung mit diesen Medikamenten notwendig. Die Corticosteroide erhöhen außerdem die Ansprechbarkeit der Beta-adrenergen Rezeptoren (*permissiver Effekt*). Dies soll auf einer Zunahme der Dichte der Beta-Adrenozepto-

ren beruhen und nach Runterregulation dieser Rezeptoren durch Beta-Sympathomimetika besonders ausgeprägt sein (Abb. 11). Das Phänomen paßt zu der klinischen Beobachtung, daß mit Glucocorticoiden besonders heftige Asthmaanfälle (der sog. Status asthmaticus) durchbrochen werden können. Glucocorticoide sind aber nicht sofort wirksam, die Wirkung setzt vielmehr erst mit einer *Latenz* von vier bis sechs Stunden ein.

Die Wirkung der Glucocorticoide ist ausgesprochen *tageszeitabhängig*. Morgens sind zur Auslösung unerwünschter Wirkungen (Unterdrückung der körpereigenen Cortisolproduktion, Cushing-Syndrom) wesentlich größere Dosen notwendig als um Mitternacht. Die Hormone sollten deshalb *zirkadian* (nur morgens die gesamte Tagesdosis) oder *alternierend* (jeden zweiten Morgen die gesamte Dosis von zwei Tagen) gegeben werden. Dieses Therapieschema ahmt die physiologische Cortisolproduktion nach: Im Laufe des Vormittags werden im peripheren Blut wesentlich höhere Konzentrationen des Nebennierenhormons gefunden als um Mitternacht, wenn die Konzentration sogar unter die Nachweisgrenze herkömmlicher analytischer Methoden fallen kann. Zirkadiane oder alternierende Therapieschemata sind natürlich nur mit *kurzwirksamen Corticosteroidpräparaten* sinnvoll, die bis zum empfindlichsten Zeitpunkt im Lauf des Tages (zwischen Mitternacht und drei Uhr morgens) wieder aus dem Körper verschwunden sind (Abb. 12). Sind hohe Dosen zur Erzielung des therapeutischen Effektes notwendig und muß die Suppression der körpereigenen Cortisolproduktion bewußt in Kauf genommen werden, so stehen für die Dauertherapie auch Präparate mit langer Halbwertszeit zur Verfügung (Tab. 8). Nur wenige Unter-

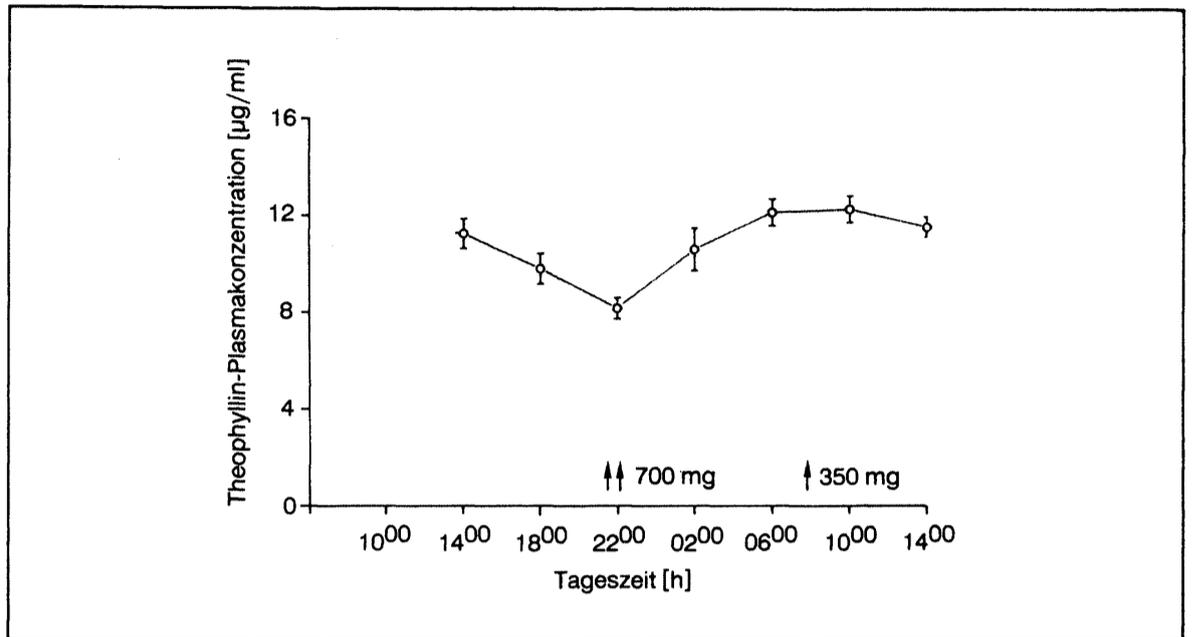


Abb. 10. Veränderungen der maximalen Atemstromstärke unter zirkadianer Therapie mit Theophyllin. Fünf Männer im Alter von 19–27 Jahren (Nichtraucher), die an vor allem nächtlichen Asthmaattacken litten, wurden mit einem retardierten Theophyllin-Präparat behandelt (Bronchoretard®). Die Tagesdosis wurde zu  $\frac{2}{3}$  abends um 22 Uhr und zu  $\frac{1}{3}$  morgens um 8 Uhr gegeben. Mit diesem Dosierungsschema wurden die höchsten Plasmakonzentrationen in den frühen Morgen- und in den Vormittagsstunden erreicht (unten). Die nächtliche Verschlechterung der Lungenfunktion (oben:  $\circ$ — $\circ$ ) konnte deutlich gebessert werden (---), während der Effekt auf die tagsüber nur geringfügig von der Norm abweichende Lungenfunktion vergleichsweise gering war ( $\times \pm SE$ )

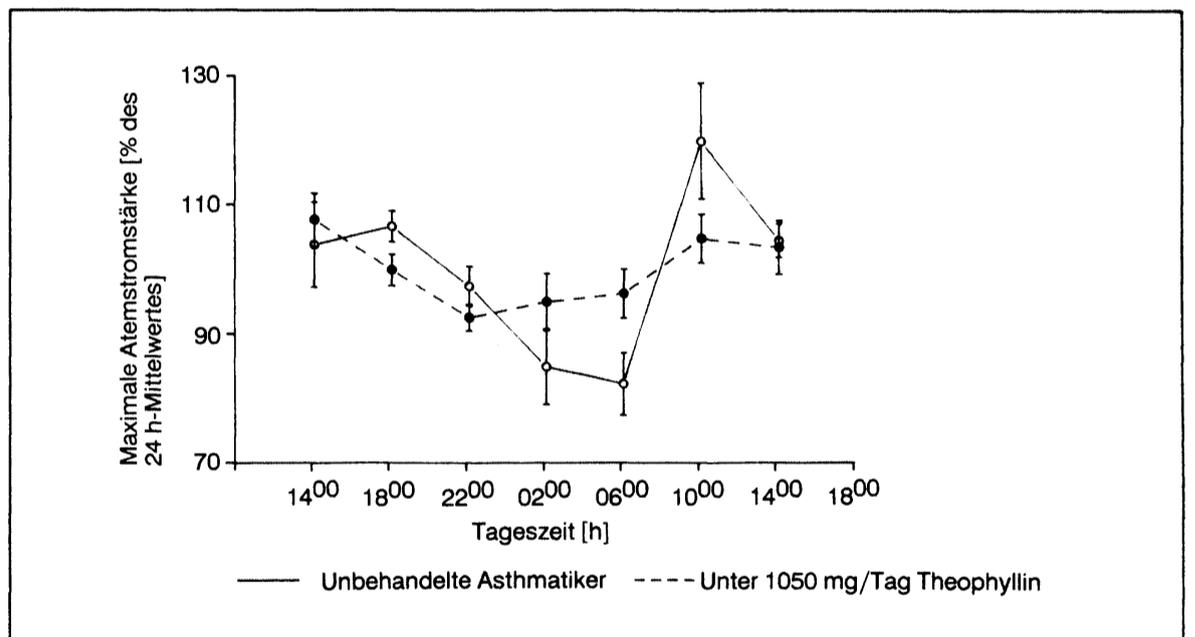
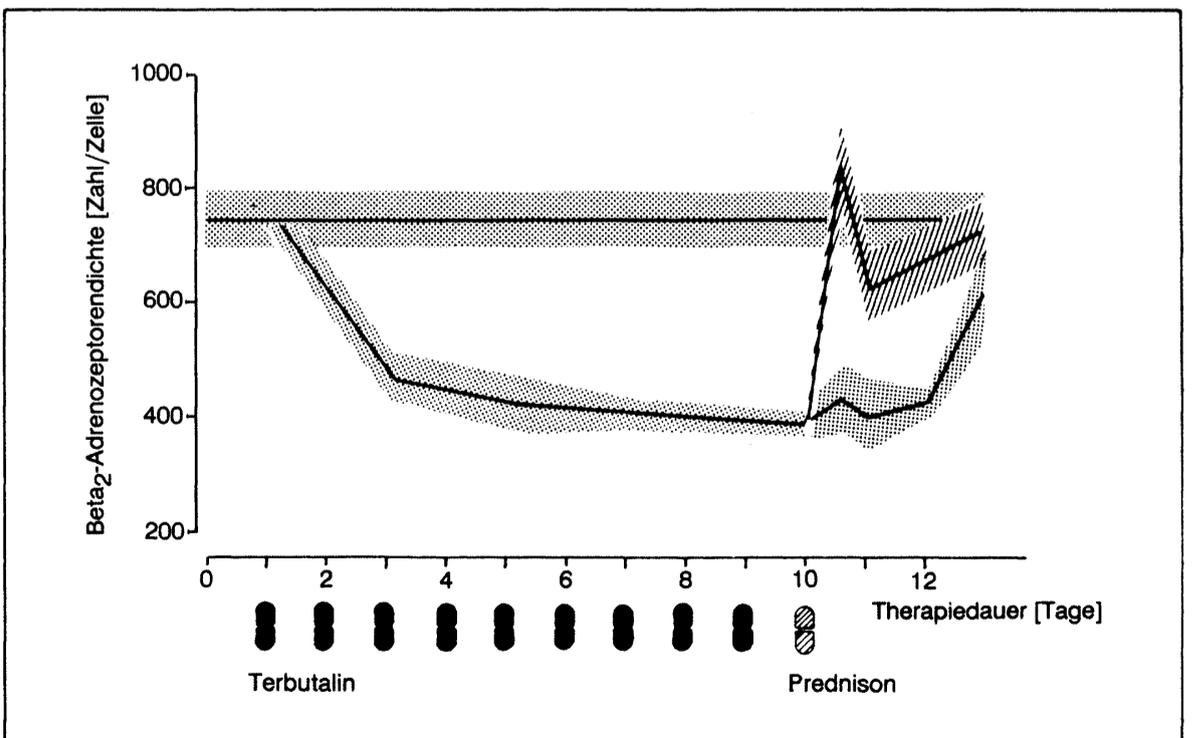


Abb. 11. Zunahme der Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptordichte auf peripheren Lymphozyten unter oraler Therapie mit Prednison. Bei 24 gesunden Freiwilligen wurde unter einer neuntägigen oralen Therapie mit Terbutalin (Dosierung 3× täglich 5 mg) die übliche Abnahme der Beta-Adrenozeptordichte (blaue Kurve) auf ca. 50% des Ausgangswertes (obere schwarze Gerade) beobachtet. Am zehnten Tage nahm die Hälfte der Probanden morgens um 9 Uhr oral 1× 100 mg Prednison ein. 8–10 Stunden nach Einnahme des Steroids hatte die Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptordichte auf ihren Lymphozyten wieder den Ausgangswert erreicht (blau schraffierte Kurve), während dieser Erholungsprozeß bei den nicht mit Steroid behandelten Personen 4–5 Tage dauerte ( $\times \pm SE$ ) [aus 7, nach 3]



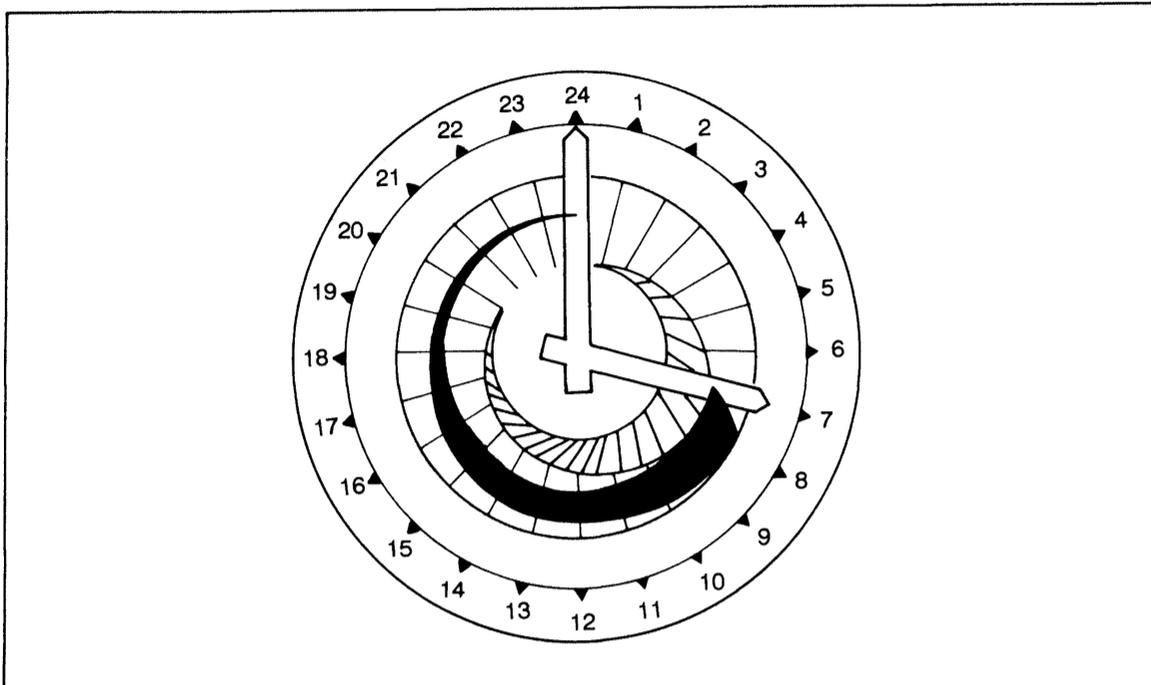


Abb. 12. Verlauf der Plasmakonzentrationen des endogenen Steroidhormons Cortisol (schraffiert) und eines synthetischen Corticosteroids (Cloprednol, schwarz) [modifiziert nach Syntestan®-Reklame, Syntex Arzneimittel GmbH Aachen]

Tab. 8. Glucocorticoide zur oralen und/oder parenteralen Anwendung

Steroid	Glucocorticoide Wirkung	Mineralo- Wirkung	Halbwertszeit	
			Plasma [min]	Biologisch [h]
Cortisol	1	1	78-96	8-12
Cloprednol	8	0,6	110-126	
Methylprednisolon	5	0	141-168	
Prednisolon	4	0,6	162-240	
Triamcinolon	5	0	200-300	
Dexamethason	30	0	201-255	
Betamethason	25	0	300-400	

suchungen beschäftigten sich bislang mit der Frage, ob auch die *erwünschten Wirkungen* dieser Tageszeitabhängigkeit unterliegen und welche Uhrzeit der beste Applikationszeitpunkt ist. Bei Asthmapatienten scheint eine *einmalige Applikation um 15 Uhr*, eine *Dauertherapie* mit Applikation einer größeren Dosis um 8 Uhr und einer kleineren Dosis um 15 Uhr am wirkungsvollsten zu sein.

Auch die Corticosteroide werden mittlerweile inhalativ appliziert. Hierzu wurden Substanzen entwickelt, die nur schwer über die Bronchialschleimhaut resorbiert werden

(Beclometason, Budesonid) und einem hohen First-pass-Effekt in der Leber unterliegen. Systemische Nebenwirkungen sind daher erst ab Dosen oberhalb von 1200 bis 1600 µg/Tag zu erwarten, obwohl auch in diesem Fall nur etwa 10 bis 20 % der inhalierten Dosis tatsächlich die Bronchien erreichen und der Rest verschluckt wird oder auf der Mund- und Rachenschleimhaut liegen bleibt. Als unerwünschte Wirkung tritt ein *Soorbefall* der Mund- und Rachenschleimhaut auf, der durch Inhalation vor dem Essen oder durch anschließendes Mundauspülen weitgehend vermieden werden kann.

Tab. 9. Prophylaktika

- Cromoglicinsäure (DNCG)
- Nedocromil
- Ketotifen
- Glucocorticoide
- Beta-Sympathomimetika
- Methylxanthine
- Acetylcystein

Gelegentlich wird über *Heiserkeit* geklagt.

## Prophylaktika

Die Prophylaktika sind eine *heterogene Gruppe* von Wirkstoffen (Tab. 9), deren gemeinsames Merkmal eigentlich nur die Tatsache ist, daß sie über mehrere Tage gegeben werden müssen, bevor ihre volle Wirkung ausgeprägt ist. Dann allerdings kann häufig (nicht immer!) die Dosis gleichzeitig verabreichter Bronchodilatoren deutlich verringert werden. Die gut verträgliche *Cromoglicinsäure* wird mittels Pulverinhalator appliziert und hat sich so vor allem bei der Therapie des kindlichen Asthma bronchiale bewährt. Sie soll die Mastzellmembran stabilisieren und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verhindern. *Ketotifen* wurde ursprünglich als Histamin-Antagonist (H<sub>1</sub>-Blocker) entwickelt, seine Wirkungen sind aber vielschichtiger. Überrascht hat ein Bericht, wonach Ketotifen wie die Corticosteroide die Dichte Beta-adrenerger Rezeptoren erhöhen soll. Zu den Prophylaktika sind außerdem noch eine ganze Reihe bereits besprochener Medikamente zu zählen, die entweder zur Prophylaxe nächtlicher Asthmaattacken (Theophyllin, Beta-Sympathomimetika), als Entzündungshemmer (Corticosteroide) oder zum Abfangen von Oxidanzien (Acetylcystein) auch vorbeugend gegeben werden.

## Literatur

- [1] Aarons, R. D., Nies, A. S., Gerber, J. G., Molinoff, P. B.: Decreased Beta-Adrenergic Receptor Density on Human Lymphocytes after Chronic Treatment with Agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **224**, 1-6 (1983)
- [2] Ariens, E. J., Simonis, A. M.: Physiological and Pharmacological Aspects of Adrenergic Receptor Classification. *Biochem. Pharmacol.* **32**, 1539-1545 (1983)
- [3] Brodde, O. E., Brinkmann, M., Schemuth, R., O'Hara, N., Daul, A.: Terbutaline-Induced Desensitization of Human  $\beta_2$ -Adrenoceptors. Accelerated Restoration of  $\beta$ -Adrenoceptor Responsiveness by Prednisone and Ketotifen. *J. Clin. Invest.* **76**, 1096-1101 (1985)
- [4] Bruynzeel, P. L. B., Meurs, H., Leferink, J. G., v. d. Berg, W.: Some Fundamental Points Concerning the Clinical Aspects of Desensitization. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* **21**, 45s-52s (1985)
- [5] Cherniack, R. M.: *Drugs for the Respiratory System*. Grune & Stratton Ltd, London 1986
- [6] Fredholm, B. B.: Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? *Trends Pharmacol. Sci.* **1**, 129-132 (1980)
- [7] Haen, E.: *Chronopharmacology of Reversible Airways Obstruction*. Universimed Verlag, Frankfurt 1988
- [8] Haen, E., Emslander, H. P.: *Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen: Die Optimierung der Therapie mit Methylxanthenen*. Dt. Ärzteblatt **86**, 2281-2287 (1989)
- [9] Kaiser, H.: *Cortisonderivate in Klinik und Praxis*. 8. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1987
- [10] Kurz, H.: *Antitussiva und Expektoranzien*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1989
- [11] Möllmann, H. W., Barth, J., Schmidt, E. W., Rohdewald, P.: *Glucocorticoidtherapie bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen*. *Atemw.-Lungenkrkh.* **12**, 158-168 (1986)
- [12] Newhouse, M. T., Dolovich, M. B.: Control of Asthma by Aerosols. *N. Engl. J. Med.* **315**, 870-874 (1986)
- [13] Reinberg, A., Ghata, J., Sidi, E.: Nocturnal Asthmatic Attacks: Their Relationship to the Circadian Adrenal Cycle. *J. Allergy* **34**, 323-330 (1963)
- [14] Scott, P. H., MacLeod, S., Newth, C.: Sustained Release Theophylline for Childhood Asthma. Evidence for Circadian Variation of Theophylline Pharmacokinetics. *J. Pediatrics* **99**, 476-479 (1981)
- [15] Smolensky, M. H., Scott, P. H., Barnes, P. J., Jonkman, J. H. G.: The Chronopharmacology and Chronotherapy of Asthma. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* **2**, 229-273 (1986)
- [16] Tönnesmann, U.: Antiallergika und Antihistaminika. In: Nolte, D., Kummer, F., Dorow, P. (Hrsg.): *Asthma bronchiale. Pathophysiologie - Klinik - Therapie*. pp. 216-223, Urban & Schwarzenberg, München 1986
- [17] Turner-Warwick, M.: On Observing Patterns of Airflow Obstruction in Chronic Asthma. *Brit. J. Dis. Chest* **71**, 73-86 (1977)
- [18] Zuidema, J., Merkus, F. W. H. M.: Chemical and Biopharmaceutical Aspects of Theophylline and Its Derivates. *Curr. Med. Res. Op.* **6** (Suppl. 6), 14-25 (1979)

## Bücher-Forum

**Laboratoriumsmedizin.** Ein Lehrbuch für medizinisch-technische Assistentinnen. Von Peter Hagemann und Klara Rosenmund (Hrsg.). 3., völlig neu bearbeitete Auflage. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 1989. 263 Seiten, 79 Abbildungen, 91 Tabellen. Kart. DM 48,-.

Obwohl das Lehrbuch primär für die Ausbildung medizinisch-technischer Assistentinnen konzipiert ist und daher - kleingedruckt - zahlreiche Anleitungen zur Durchführung bestimmter Laboruntersuchungen enthält, eignet es sich doch auch gut als Nachschlagewerk für den Apotheker. Kurz und präzise werden die Zusammenhänge zwischen den Krankheiten, die mit Veränderungen des Blutbildes und des Urins einhergehen, und den entsprechenden Laborparametern dargestellt. Vor allem die Kapitel über hämatologische Untersuchungen und Blutgruppenserologie enthalten komprimiert wichtige Informationen, die in der Apotheke sonst in diversen Büchern nachgeschlagen

werden müssen: Angaben über die Bedeutung der verschiedenen Laborparameter, über Normwerte sowie über die Ursachen abweichender Werte und ihre Bedeutung für die Diagnose bestimmter Krankheiten. Für den Apotheker zunächst etwas ungewohnt ist die Angabe der Laborparameter und Referenzintervalle auf molarer Basis.

*Dr. Barbara Bornkessel, Bremen*

**Notfallsituationen in der Apotheke.** Von Rolandi Rossi. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1988. 144 Seiten, 45 Abbildungen, 19 Tabellen (Paperback DAZ). Kart. DM 29,-; Vorzugspreis für Bezieher der Deutschen Apotheker Zeitung DM 23,20.

Als kompaktes Paperback liegen nun die einzelnen Folgen der DAZ-Serie „Notfallsituationen in der Apotheke“ vor. Anders als die Zeitungsserie ist das Buch in zwei große Blöcke gegliedert. Im ersten Teil werden die notfallmedizinischen Maßnahmen wie bei-

spielsweise Notfalldiagnostik, Notfallmeldung, Lagerung der Patienten, Atemspende, Basismaßnahmen der Herz-Lungen-Wiederbelebung und Betreuung der Patienten übersichtlich und gut verständlich dargestellt. Im zweiten Teil des Buches geht es um ganz konkrete Fälle, wie sie jeden Tag auch und gerade in der Apotheke vorkommen können. Rossi beschreibt die Krankheitsbilder von Patienten mit Bandscheibenvorfall, Hypoglykämie oder Hyperventilationssyndrom so, wie sie sich dem Laien darstellen. Er stellt Erste-Hilfe-Maßnahmen vor, die in einer Apotheke ohne großen Aufwand durchführbar sind, und er sagt auch ganz klar, welche Arzneimittel als Erste-Hilfe-Maßnahme nicht geeignet sind. Nicht nur weil die Patienten erwarten, daß im Notfall in einer Apotheke die richtigen Erste-Hilfe-Maßnahmen ergriffen werden, sollte dieses Buch in jeder Apotheke vorhanden sein.

*Dr. Barbara Bornkessel, Bremen*