

Intoleranz

Lactose als Hilfsstoff in Arzneimitteln

Von Herbert Plagge // Können lactosehaltige Medikamente beim Vorliegen einer Lactoseintoleranz eingenommen werden? Worauf sollte bei der Substitution eines Präparates hinsichtlich der Hilfsstoffe besonders geachtet werden? Mit diesen Fragestellungen sehen sich Apotheker in Offizin- und Krankenhausapotheke häufig konfrontiert.

Lactose (Milchzucker) ist ein aus den Bestandteilen D-Glucose und D-Galactose bestehendes Disaccharid, in welchem die beiden Zuckermoleküle über eine β -glykosidische Bindung verknüpft sind. Lactose ist in der Milch des Menschen sowie fast aller Säugetiere enthalten. Ausnahmen bestehen bei den Familien der Otariidae (Seelöwen) und Odobenidae (Walrosse), in deren Milch keine Lactose nachgewiesen werden konnte (1). Lactose kommt somit auch in Milchprodukten wie Käse, Joghurt et cetera in unterschiedlichen Konzentrationen vor, wobei der Lactosegehalt eines Milchproduktes umgekehrt proportional zu dessen Fettgehalt ist (2). Aufgrund seiner günstigen Eigenschaften und Inertheit wird Lactose auch häufig als Hilfsstoff in der Arzneimittelherstellung eingesetzt. Schätzungen aus den USA gehen davon aus, dass circa 20 Prozent der verschreibungspflichtigen und 6 Prozent der OTC-Präparate Lactose enthalten (3).

Nachweis mittels Atemtest

Als Disaccharid kann Lactose nicht direkt im Dünndarm absorbiert und verwertet werden, sondern muss zuvor durch das spezifisch wirkende, in den Enterocyten des Bürstensaums lokalisierte Enzym Lactase in die Einzelkomponenten gespalten werden (Abbildung 1).

Eine unvollständige Lactoseverdauung im Dünndarm wird als Lactosemalabsorption bezeichnet, deren Ursache in der Regel in einem Lactasemangel begründet liegt. Das Enzym weist ein pH-Optimum von 5,5 bis 6,0 auf, die höchste Aktivität wird im Jejunum gemessen (4). Eine verminderte oder fehlende Lactaseaktivität bewirkt durch Fermentation der Lactose im Dickdarm die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren und Gasen wie Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff. Zusätzlich führt die ungespaltene Lactose aufgrund der osmotischen Wirkung zum Wassereinstrom in das Darmlumen. In der Folge können gastrointestinale Symptome wie Flatulenz, Meteorismus, Krämpfe und Durchfall auftreten, die als Lactoseintoleranz bezeichnet werden. Die hierbei entstehenden Gase gelangen zum Teil über das Blut in

die Lunge und werden mit der Atemluft ausgeschieden (Abbildung 2, Seite 26). Die Messung des Wasserstoffanteils in der Atemluft (H_2 -Atemtest) dient als Diagnose einer Lactosemalabsorption. Eine solche liegt definitionsgemäß vor, wenn nach oraler Belastung mit 50 g Lactose (entsprechend der Menge in circa 1 Liter Milch) in den nächsten 3 bis 6 Stunden ein Anstieg des Wasserstoffgehaltes in der Atemluft von mehr als 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert gemessen wird (4, 5). Allerdings kann es bei bis zu 20 Prozent der Patienten mit Lactosemalabsorption zu einem Ausbleiben oder einer Reduktion der Wasserstoffproduktion und somit zu falsch negativen H_2 -Atemtests kommen (4). Der Grund hierfür liegt in einer Besiedlung der Darmflora mit Methan-bildenden Bakterien. Diese nutzen Wasserstoff zur reduktiven Umwandlung von Kohlendioxid in Methan, sodass es bei diesen Patienten zu ei-

ner geringeren Wasserstoffproduktion im Vergleich zu Personen mit normaler Darmbesiedlung kommt (6).

Erblicher Enzymmangel sehr selten

Bei den Gründen für einen Lactasemangel lassen sich drei Formen unterscheiden:

- Kongenitaler Lactasemangel
- Primärer Lactasemangel
- Sekundärer Lactasemangel

Ein kongenitaler Lactasemangel, also ein genetisch bedingtes vollständiges Fehlen des Enzyms, ist eine Krankheit, die sehr selten auftritt. Bereits im Säuglingsalter kommt es nach Stillen mit Muttermilch zu Durchfällen, sodass die Zufuhr von Lactose von Geburt an vermieden werden muss.

Am häufigsten ist der primäre Lactasemangel, der sich nach dem Kleinkindalter physiologisch entwickelt. Hierbei nimmt die maximale Lactaseaktivität schrittweise auf ein individuelles Niveau ab, allerdings in starker Abhängigkeit von genetischem und ethnischen Hintergrund. Bis zu 95 Prozent der Afrikaner und Asiaten sind von einem Enzymverlust betroffen, der bereits ab dem zweiten Lebensjahr beginnt. Innerhalb von drei bis vier Jahren sinkt die Enzymaktivität auf 10 bis 20 Prozent des Ausgangsniveaus. Nordeuropäer sind nur zu rund 10 Prozent von einem Enzymmangel betroffen, wobei

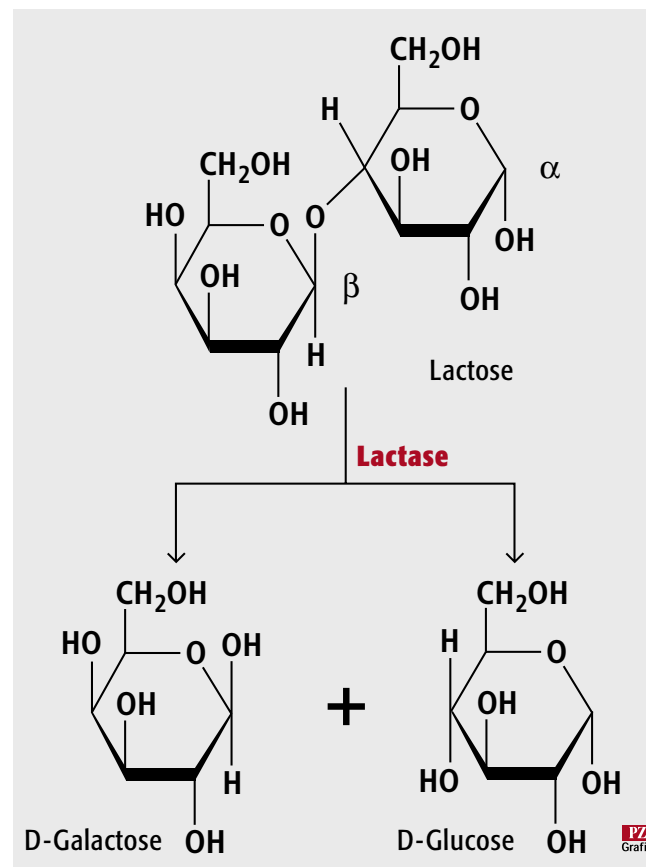


Abbildung 1:
Enzymatische
Spaltung
von Lactose

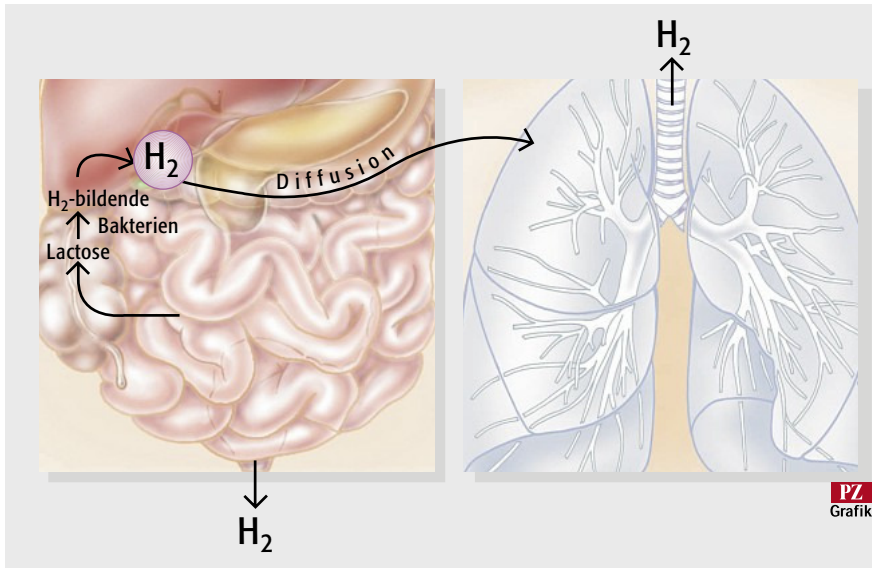


Abbildung 2: Prinzip des H₂-Atemtests

bis zum Erreichen der Talsohle bis zu 20 Jahre vergehen können (2, 5).

Ein sekundärer oder erworbener Lactasemangel kann durch Schädigung der Darmschleimhaut als Folge von Darminfektionen oder -erkrankungen, aber auch Arzneimittelnebenwirkungen resultieren und ist oftmals reversibel.

Lactose in Medikamenten

Da in der Regel auch bei primärem Lactasemangel enzymatische Restaktivitäten von 5 bis 10 Prozent vorhanden sind, werden klei-

nere Lactosemengen häufig vertragen. Literaturangaben schwanken zwischen 6 und 12 g Lactose (entsprechend 120 bis 240 ml Milch), die ohne gravierende Symptome aufgenommen werden können (4), wobei die Diskussion teilweise kontrovers geführt wird (7, 8). Der Lactosegehalt von Milchprodukten ist in Abhängigkeit vom Fettgehalt sehr unterschiedlich. So enthalten manche Produkte bis zu 7 Prozent Lactose, andere dagegen nur in Spuren (siehe dazu Tabelle). Im Vergleich zu Lebensmitteln handelt es sich bei der Einnahme von Medikamenten

Lebensmittel	Lactose [g/100 g]
Eiscreme	5,1 - 6,9
Kuhmilch	4,8 - 5,0
Magerquark	4,1
Kaffeesahne (10 bis 15 % Fett)	3,8 - 4,0
Joghurt	3,7 - 5,6
Dickmilch	3,7 - 5,3
Kefir	3,5 - 6,0
Buttermilch	3,5 - 4,0
Rahm- u. Doppelrahmfrischkäse	3,4 - 4,0
Desserts, Fertigprodukte wie Pudding, Milchreis	3,3 - 6,3
Schichtkäse (10 bis 50 % Fett i. Tr.)	2,9 - 3,8
Schmelzkäse (10 bis 70 % Fett i. Tr.)	2,8 - 6,3
Sahne, Rahm (süß, sauer)	2,8 - 3,6
Hüttenkäse	2,6
Molke, Molkegetränke	2,0 - 5,2
Crème fraîche, Crème double	2,0 - 4,5
Quark (10 bis 70 % Fett i. Tr.)	2,0 - 3,8
Friskäsezubereitungen (10 bis 70 % Fett i. Tr.)	2,0 - 3,8
Butter	0,6 - 0,7
Hart-, Schnitt- und Weichkäse	lactosefrei oder geringe Mengen

Tabelle: Lactosegehalt ausgewählter Milchprodukte (9)

Canesten® GYN Once Kombi. Wirkstoff: Clotrimazol. **Zusammensetzung:** 1 Vaginaltablette enthält 0,5g Clotrimazol und 1g Vaginalcreme enthält 0,01g Clotrimazol. **Sonstige Bestandteile:** Vaginaltabletten: Calciumlactat Pentahydrat, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Milchsäure. **Vaginalcreme:** Benzylalkohol, gereinigtes Wasser, Octyldodecanol (Ph.Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), Cetylpalmitat (Ph.Eur.), Sorbitanstearat, Polysorbat 60. **Anwendungsgebiete:** Infektöser Ausfluss, verursacht durch Hefepilze; Entzündungen der Scheide durch Pilze – meist Candida – sowie Superinfektionen mit clotrimazol-empfindlichen Bakterien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol, Cetylstearylalkohol oder einen der sonstigen Bestandteile. Canesten® GYN darf in den folgenden Fällen nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden: in der Schwangerschaft; bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung; wenn die Erkrankung häufiger als 4 mal im Verlauf der vergangenen 12 Monate aufgetreten ist. Während der Schwangerschaft sollte die Behandlung mit der Vaginalcreme durch den Arzt erfolgen oder mit Vaginaltabletten ohne Applikator durchgeführt werden. **Nebenwirkungen:** **Vaginaltabletten:** Gelegentlich können Hautreaktionen an den behandelten Stellen auftreten (z.B. Brennen, Stechen, Rötung). In Einzelfällen kann es zu generalisierten Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades kommen. Diese können betreffen: die Haut (z.B. Juckreiz, Rötung), die Atmung (z.B. Atemnot), den Kreislauf (z.B. behandlungsbedürftiger Blutdruckabfall bis hin zu Bewusstseinsstörungen) und den Magen-Darm-Trakt (z.B. Übelkeit, Durchfall). **Crema:** Gelegentlich können Hautreaktionen an den behandelten Stellen auftreten (z.B. Brennen, Stechen, Rötung). Bei Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol können gelegentlich allergische Reaktionen an der Haut auftreten.

Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Stand: 03/08

Canesten® Extra Crema, Canesten® Extra Spray. Wirkstoff: Bifonazol 1% **Zusammensetzung:** 1 g Crema enthält 0,01 g Bifonazol. Sonstige Bestandteile: Benzylalkohol, Cetylpalmitat (Ph. Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), Octyldodecanol (Ph. Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat, gereinigtes Wasser. 1 ml Lösung als Spray enthält 0,01 g Bifonazol. Sonstige Bestandteile: Ethanol 96%, Isopropylmyristat (Ph. Eur.) **Anwendungsgebiete:** Pilzkrankungen (Mykosen) der Haut, verursacht durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und andere Pilze wie Malassezia furfur, sowie Infektionen durch Corynebacterium minutissimum. Dies können sein z.B. Pilzkrankungen der Füße und Hände; Pilzkrankungen der übrigen Körperhaut und Hautfalten; sog. Kleinpilzflechte, verursacht durch Malassezia furfur (Pityriasis versicolor); Erkrankung der Haut, verursacht durch Corynebacterium minutissimum (Erythrasma) und oberflächliche Candidosen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bifonazol oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Cetylstearylalkohol). **Hinweis:** Das Spray nicht in Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen. Von Zündquellen fernhalten – nicht rauchen. Die Spraylösung ist aufgrund des Ethanolgehaltes leichtentzündlich. **Nebenwirkungen:** Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort: Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Entzündungsreaktionen der Haut und Schmerzen am Anwendungsort sowie Flüssigkeitsansammlung im Gewebe). Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: z. B. Hautreizungen wie allergisch bedingte Hautentzündung, Nesselsucht, Ausschlag, Rötung, Juckreiz, Blasenbildung, Hautabschuppung, Ekzem, Trockene Haut, Aufweichung der Haut oder Hautbrennen.

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen. Stand: 03/09

Canesten® Extra Nagelset. Zusammensetzung: 1 g Salbe enthält 0,01 g Bifonazol und 0,4 g Harnstoff. Sonstige Bestandteile: Wollwachs, gebleichtes Wachs, weißes Vaselin. **Anwendungsgebiete:** Zur nagelablösenden Behandlung von Pilzkrankungen der Nägel an Händen und Füßen mit gleichzeitiger gegen Pilze gerichteter (antimykotischer) Wirkung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Bifonazol und Harnstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hinweis:** Enthält Wollwachs. Bitte Packungsbeilage beachten! **Nebenwirkungen:** Im Nagelbereich (Nagel, Nagelrand, Nagelbett): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (z. B. Hautreizungen wie Entzündungsreaktionen der Haut, Aufweichungen der Haut, Hautabschuppungen, Nagelfehlbildungen, Nagelverfärbungen, Juckreiz und Ausschlag).

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen. Stand: 03/09

um deutlich geringere Lactosemengen, denen eine von Lactoseintoleranz betroffene Person ausgesetzt ist. Eine Untersuchung in Großbritannien zum Lactosegehalt von Arzneimitteln zur Therapie gastrointestinaler Erkrankungen belegt, dass sich der Anteil bei den meisten untersuchten Präparaten im Bereich von unter 100 mg pro Tablette oder Kapsel bewegt, sodass auch bei maximaler Tagesdosis selten mehr als 400 bis 500 mg Lactose aufgenommen werden (10). Bei einigen der untersuchten Arzneimittel lag die bei maximaler Tagesdosis aufgenommene Lactosemenge jedoch bei 800 bis teilweise über 1000 mg pro Tag. Dies war meistens dann der Fall, wenn die zum Erreichen der maximalen Tagesdosis einzunehmende Anzahl mit acht und mehr Tabletten oder Kapseln relativ hoch war.

Mehrere Arbeiten haben sich mit der Frage befasst, ob die Aufnahme von Lactose in dieser Größenordnung bei Patienten mit Lactoseintoleranz zu gastrointestinalen Symptomen führt. In einer randomisierten Doppelblindstudie an 77 Patienten mit Lactosemalabsorption (Kriterium: Anstieg der Wasserstoffkonzentration im H₂-Atemtest um mehr als 20 ppm nach Belastung mit 20 g Lactose) wurde untersucht, ob nach Einnahme einer Kapsel mit 400 mg Lactose oder Placebo ein Anstieg des Wasserstoffgehalts und/oder klinische Symptome zu verzeichnen waren (8). Verum- und Placebogruppe unterschieden sich jedoch in beiden Endpunkten nicht signifikant. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein Lactasemangel nicht zwangsläufig eine Kontraindikation für die Einnahme lactosehaltiger Arzneimittel sein sollte. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine randomisierte Doppelblindstudie, für die 30 Probanden ausgewählt wurden, die sich selbst als hochgra-

dig lactoseintolerant bezeichneten und gastrointestinale Symptome nach Aufnahme von weniger als 240 ml Milch berichteten (7). Die Probanden erhielten während der Studiendauer täglich entweder 240 ml Milch oder lactosefreie Milch. In beiden Gruppen wurde nur über minimale gastrointestinale Symptome berichtet, es war kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo erkennbar.

Fazit

Nur ein sehr kleiner Teil der Patienten hat eine so niedrige Lactaseaktivität, dass bereits bei Exposition mit geringsten Mengen Lactose gastrointestinale Beschwerden auftreten. In der Regel ist die in Tabletten oder Kapseln enthaltene Lactosemenge so niedrig, dass die meisten Patienten diese Arzneimittel ohne Symptome vertragen. Eine Lactosemalabsorption sollte daher nicht zwingend als Kontraindikation für die Einnahme lactosehaltiger Arzneimittel betrachtet werden. Als therapeutisches Problem ist jedoch ein Nozebo-Effekt (gläubensbedingte Wahrnehmung eines gesundheitsabträglichen Effektes) zu berücksichtigen. In Einzelfällen kann es also durchaus nötig sein, auf eine lactosefreie Arzneiform auszuweichen, schon allein aus dem Grund, um die Compliance der Patienten nicht zu gefährden. Falls keine lactosefreie Alternative zur Verfügung steht und es bei Einnahme lactosehaltiger Medikamente zu Beschwerden kommt, kann das Enzym Lactase in Form eines entsprechenden Präparats substituiert werden. /

Literatur

- (1) Reich CM, Arnould PM. Evolution of Pinnipedia lactation strategies: a potential role for α -lactalbumin? *Biol. Lett.* 2007;3:546-49
- (2) Laktoseintoleranz - Eine häufige Ursache von gastrointestinalen Beschwerden. Grogg Pharma, www.groggpharma.ch
- (3) Rusnyk RA, Still CD. Lactose intolerance. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101:510-2
- (4) Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Lactose Intolerance in Clinical Practice - Myths and Realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103
- (5) Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005;81:167-73
- (6) Vernia P, Di Camillo MD, Marinaro V, Caprilli R. Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:116-9
- (7) Suarez FL, Savaiano DA, Levitt, MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4
- (8) Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Covino M, Cammarota G, Grieco A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1003-12
- (9) Kasper H, Wild M, Burghardt W. Ernährungsmedizin und Diätetik. 10. Auflage. Urban & Fischer bei Elsevier, München, 2004
- (10) Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:677-87

Verfasser

Dr. Herbert Plagge, Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie, Spitalstraße 26, CH-4031 Basel/Schweiz, E-Mail: hplagge@uhbs.ch

ZDF verunsichert Patienten

ABDA / Der emeritierte Professor Dr. Jürgen Frölich, Hannover, hat mit seinen Behauptungen in einer Sendung des ZDF vom Donnerstag tausende Patientinnen und Patienten verunsichert. Die von ihm behauptete Wechselwirkung zwischen den beiden Wirkstoffen Metoprolol und Ranitidin tritt nachweislich nicht auf. »Die korrekten Informationen wären leicht verfügbar gewesen. Allerdings hätte man dafür eine zweite Meinung einholen müssen«, sagte dazu Heinz-Günter Wolf, Präsident der ABDA – Bundesvereinigung Deut-

scher Apothekerverbände. »Es ist unverantwortlich, wenn mit solchen Falschinformationen Patienten verunsichert und deren Vertrauen in die Apotheke zerstört wird.« Frölich bemängelte auf der Basis seiner falschen Behauptungen nicht nur die fehlenden Hinweise der Apotheker, sondern sogar das Arzneimittel-Informationssystem der Apotheken, dass die vermeintliche Wechselwirkung nicht angezeigt habe. Nicht erwähnt wurde, dass die Testkäufe bereits 2008 durchgeführt wurden. Der

NDR hatte seinerzeit angesichts der falschen Behauptungen und nach einem Gespräch mit der zuständigen Landesapothekerkammer auf die Veröffentlichung verzichtet. Im aktuellen ZDF-Beitrag wurde keine Stellungnahme einer Apothekerkammer gezeigt. Stattdessen wurde behauptet, das Migränemittel Formigran® sei in Drogerien erhältlich. Das ist falsch. Und, anders als von Frölich dargestellt, sind nicht 8000, sondern nach Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte rund 60 000 Medikamente in Deutschland verkehrsfähig. Außerdem gibt es nicht 19 000, sondern 21 570 Apotheken. /