

pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 15	Nr. 15	14. August 1993
Acitretin (M. Beutler)		57
Acitretin ersetzt Etretnat und wird wie dieses bei Psoriasis verwendet. Auch das neue Medikament stellt noch lange nach dem Absetzen ein teratogenes Risiko dar.		
Prednicarbat (M. Beutler)		58
Ein halogenfreies Kortikosteroid mit starker entzündungshemmender Wirkung an der Haut. Trotz experimentellen Hinweisen auf eine bessere Verträglichkeit gelten für Prednicarbat die gleichen Vorsichtsregeln wie für halogenierte Kortikosteroide.		
100 wichtige Medikamente: Buchprojekt vor dem Abschluss (E. Gysling).....		59

Synopsis

Acitretin

M. Beutler

Acitretin (Neotigason®) wird zur oralen Behandlung schwerer Formen von Psoriasis und von anderen Verhornungsstörungen der Haut empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Acitretin, ein Metabolit von Etretnat (Tigason®), ist ein Vitamin-A-Derivat. Seine Wirksamkeit bei Verhornungsstörungen wird seinen antiproliferativen, entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen auf die Haut zugeschrieben.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung werden durchschnittlich 60% von Acitretin resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit schwankt jedoch von einer Person zur anderen sehr stark. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu höherer Bioverfügbarkeit. Acitretin wird vollständig metabolisiert; die Metaboliten werden etwa zu gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Acitretin wird auf 60 Stunden, diejenige des aktiven Hauptmetaboliten (13-cis-Acitretin) auf 120 Stunden geschätzt.¹ In kleinen Mengen wird aber bei einzelnen Individuen auch Etretnat (mit einer Halbwertszeit von 120 Tagen!) gebildet.

Klinische Studien

Die Wirkung von Acitretin auf verschiedene Formen und Manifestationsgrade der *Psoriasis* wurde in mehreren kontrollierten Studien untersucht:

In einer Dosisfindungsstudie erhielten 38 Patienten zunächst doppelblind Acitretin in Tagesdosen zwischen 10 und 75 mg oder Placebo. Nach acht Wochen zeigte sich nur für Dosen von 50 und 75 mg/Tag eine dem Placebo überlegene Wirkung auf Schuppung, Erythem und Induration. Während der anschließenden offenen Behandlungsphase erhielten alle Patienten Acitretin in individuell angepassten Dosen zwischen 10 und 75 mg/Tag; nach 24 Wochen fand sich der Anteil der betroffenen Körperstellen durchschnittlich um 66% vermindert. Nach drei Monaten Therapiepause benötigte allerdings die Mehrheit der untersuchten Personen erneut eine Behandlung.² Allgemein tritt der Behandlungserfolg erst nach sechs bis acht Wochen ein; langfristig ist oft auch mit niedrigeren Tagesdosen (25 bis 30 mg) ein gutes Resultat zu erreichen.

Im Vergleich mit *Etretnat* (durchschnittliche Tagesdosis um 50 mg) hatte Acitretin in etwas niedrigerer Dosierung (durchschnittlich 40 mg/Tag) bei verschiedenen Psoriasisformen eine ähnliche Wirkung: Nach 12 Wochen Behandlung unter Doppelblindbedingungen waren in beiden Gruppen bei etwa 80% der Patienten die Läsionen markant reduziert oder ganz verschwunden.³

Die Kombination von Acitretin mit *Photochemotherapie* (PUVA) oder UVB-Bestrahlung erlaubt, die Acitretindosis und die Zahl der Bestrahlungen einzuschränken.⁴

Wie Etretnat ist Acitretin auch bei weiteren Verhornungsstörungen der Haut wirksam. Die beiden Substanzen wurden bei 26 Personen mit *Darier-Krankheit* verglichen und erwiesen sich als gleichwertig.⁵ In einer

anderen Doppelblindstudie wurde Acitretin (50 mg/Tag) bei Kranken mit kutanem *Lupus erythematoses* gegen Hydroxychloroquin (Plaquenil®, 400 mg/Tag) getestet; auch hier ergaben sich vergleichbare Resultate.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Am Anfang der Behandlung können sich die Symptome der Hautkrankheit scheinbar verstärken. Die unerwünschten Wirkungen von Acitretin entsprechen im übrigen weitgehend denjenigen einer Vitamin-A-Überdosierung. Sie sind dosisabhängig und nach Abbruch der Behandlung reversibel. In wirksamen Dosen führt Acitretin fast bei allen Behandelten zu Trockenheit und Entzündungen der Lippen. Sehr häufig sind auch trockene Augen- und Nasenschleimhäute und trockene Haut mit Schuppung der Handflächen und der Fußsohlen sowie Haarausfall (bis zur Alopezie).

Auch Nagelveränderungen, Juckreiz, Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden kommen vor.

Bei einigen Patienten steigen die Triglyzeridspiegel an, gelegentlich auch Cholesterin und Transaminasen. Hepatitis ist selten. Besonders nach längerer Behandlung kann es zu Skelettveränderungen (Hyperostose) kommen.

Im Vergleich mit Etretinat verursacht Acitretin eher *mehr unerwünschte Wirkungen*.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Acitretin (Neotigason®) ist als Kapseln zu 10 und 25 mg erhältlich. Es ist kassenzulässig. Es wird empfohlen, die Behandlung mit 25 bis 30 mg/Tag zu beginnen. Die Kapseln werden einmal täglich mit einer Mahlzeit oder mit Milch eingenommen. Nach etwa vier Wochen wird die Dosis aufgrund der Wirksamkeit und Verträglichkeit individuell angepasst. Bei Psoriasis soll eine Tagesdosis von 75 mg nicht überschritten werden und die Behandlung abgebrochen werden, sobald sich die Läsionen deutlich zurückgebildet haben. Bei anderen Verhornungsstörungen ist häufig eine längere Behandlung notwendig, wobei die Dosis möglichst niedrig gehalten werden soll (10 bis 50 mg/Tag). Während der Behandlung mit Acitretin ist Sonnenexposition zu vermeiden.

Acitretin ist *teratogen*. Da auch bei Personen, die mit Acitretin behandelt wurden, Etretinat nachgewiesen wurde, ist eine *zuverlässige Kontrazeption* nicht nur vier Wochen vor und während der Behandlung, sondern noch *zwei Jahre danach* unerlässlich. Acitretin gelangt in die Muttermilch und darf deshalb von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Acitretin ist ungefähr gleich teuer wie früher Etretinat: 30 Tabletten zu 25 mg kosten Fr. 141.20.

Kommentar

Acitretin (Neotigason®) erschien wegen seiner viel kürzeren Halbwertszeit als geeigneter Ersatz für Etretinat (Tigason®). Leider kann auch unter Acitretin Etretinat im Plasma gefunden werden. Dies hat allen, die auf ein «harmloseres» Präparat hofften, vorläufig einen Strich durch die Rechnung ge-

macht: gebärfähige Frauen müssen die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie unter Etretinat beachten. Das neue Präparat hat im übrigen keine anderen, speziellen Vorteile gegenüber Etretinat. Die Behandlung von schweren Psoriasisformen oder anderen Verhornungsstörungen bleibt – unabhängig von der Therapiewahl – mit erheblichen Hypothesen belastet.

Literatur

- 1 Pilkington T, Brogden RN. *Drugs* 1992; 43: 597-627
- 2 Goldfarb MT et al. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 655-62
- 3 Kragballe K et al. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 35-40
- 4 Saurat JH et al. *Dermatologica* 1988; 177: 218-24
- 5 Christophersen J et al. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 150-2
- 6 Ruzicka T et al. *Br J Dermatol* 1992; 127: 513-8

Synopsis

Prednicarbat

M. Beutler

Prednicarbat (Prednitop®) ist ein lokal anwendbares Kortikosteroid, das zur Behandlung entzündlicher, nicht-infizierter Hauterkrankungen empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Prednicarbat ist ein zweifach verestertes, nicht-halogeniertes Prednisolonderivat. Seine entzündungshemmende Wirkung entspricht etwa derjenigen der stark wirksamen Kortikosteroide der Klasse III, die fast alle halogenhaltig sind. In Hautverdünnungstesten an gesunden Versuchspersonen wirkte Prednicarbat teils weniger stark, teils ähnlich hautverdünnend wie andere Kortikosteroide vergleichbarer Wirkstärke.

Pharmakokinetik

Im Tiermodell wird Prednicarbat in der Haut rasch in den Monoester gespalten und dann langsamer zu Prednisolon abgebaut. Der Monoester gilt wegen seiner hohen Affinität zum Glukokortikoid-Rezeptor als wirksamer als Prednicarbat oder Prednisolon. Die Penetration durch die Haut ist gering. Auf gesunder Haut wurden unter Okklusion während 12 Stunden 30 g einer 0,25%igen Prednicarbat-Salbe appliziert; dabei konnten weder Prednicarbat noch seine Metaboliten im Blut nachgewiesen werden.

Klinische Studien

Prednicarbat wirkte in mehreren Doppelblindstudien signifikant besser als *Placebo*: Bei atopischer Dermatitis und Kontaktdermatitis konnten mit der kortikoidhaltigen Salbe oder Crème bei etwa 80 bis 90% der Patienten gute bis sehr gute Heilerfolge erreicht werden, während sich ähnlich gute Resultate mit der Salbengrundlage allein nur bei 25 bis 50% ergaben.

Verschiedene Studien dienten dem *Vergleich mit anderen stark wirksamen Kortikosteroiden*. Bei 57 Patienten mit mässig bis stark ausgeprägter *Psoriasis* wurde Prednicarbat (0,25%) während drei Wochen zweimal täglich aufgetragen und wirkte bei 78% der Patienten gut bis sehr gut auf Schuppung, Plaques, Pruritus und Erythem. Mit dem fluorhaltigen Vergleichspräparat Desoximetason (Topisolon®, 0,25%) wurde bei 90% der Behandelten eine entsprechende Besserung erreicht. Dieser Unterschied war nicht signifikant, die Wirkung trat jedoch mit Desoximetason schneller ein.¹ Prednicarbat war auch ähnlich wirksam wie Fluocortolon (Ultralan®), Fluocinolonacetamid (Synalar®) und Betamethasonvalerat (Betnovate®, Celestoderm V®).

Bei *Kontaktdermatitis und atopischer Dermatitis* ergaben Prednicarbat, Betamethasonvalerat, Desoximetason und Fluocortolon in vier Studien bei 306 Patienten nach einer 14tägigen Behandlung vergleichbare Erfolgsraten von 77 bis 96%. In einer Doppelblindstudie mit 165 Patienten war Prednicarbat-Crème jedoch signifikant weniger wirksam als Halometason-Crème (0,05%, Sicorten®).

In unkontrollierten Studien hat Prednicarbat bei seborrhoischem Ekzem, Lichen planus und anderen Dermatosen meistens zu befriedigenden Heilungserfolgen geführt. Vergleiche mit anderen halogenfreien Kortikosteroiden wie Desonid (Sterax®) oder Hydrocortisonbutyrat (Locoid®) liegen nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Prednicarbat führt bei etwa 3% der Behandelten zu Hautreaktionen (Brennen, Juckreiz, Ausschläge, trockene Haut). Kontaktallergien sind selten. Typische steroidinduzierte lokale Reaktionen wie Hautatrophie, Teleangiectasien, Steroidrosazea, Steroidakne, periorale Dermatitis wurden in den kurzen Studien (2 bis 4 Wochen) nur äusserst selten beobachtet. Dies trifft aber auch auf die in den Studien verwendeten Vergleichspräparate (Desoximetason usw.) zu. In einer Langzeitstudie, in der 189 Patienten intermittierend zwölfmal während 20 Tagen mit Prednicarbat behandelt wurden, brachen fünf Personen (etwa 2,5%) wegen unerwünschten Wirkungen die Behandlung ab.² In einer Klinik wurden unter Prednicarbat innerhalb eines Jahres fünf Fälle von Gesichtshautschädigungen beobachtet. Ein Patient entwickelte eine schwere Steroidrosazea schon nach zweimonatiger täglicher Anwendung, die übrigen nach längerer, meistens intermittierender Behandlung mit total 30 bis 40 g Salbe.³ Die Cortisolproduktion war bei Kindern und Erwachsenen mit ausgedehnten Dermatosen nach 4- bis 14tägiger Prednicarbatbehandlung nicht vermindert.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Prednicarbat (Prednitop®) ist als 0,25%ige Fettsalbe, Salbe, Crème und alkoholisch-wässrige Lösung erhältlich. Die Präparate werden 2mal täglich dünn aufgetragen und leicht eingerieben. Ein Behandlungszyklus sollte nicht länger als zwei bis drei Wochen dauern, im Gesicht und in der Genitalregion nicht länger als eine Woche. Das Medi-

kament darf nicht in Augennähe aufgetragen werden. Prednicarbat soll während der Schwangerschaft nicht grossflächig oder über längere Zeit verwendet werden. 30 g Salbe kosten Fr. 20.50, d.h. ungefähr gleich viel wie andere Kortikosteroide vergleichbarer Stärke.

Kommentar

Prednicarbat ist ein lokal wirksames Kortikosteroid, das zur Klasse der hochwirksamen Präparate (Klasse III) gerechnet werden kann. Ob es gerechtfertigt ist, das neue Mittel einer speziellen Gruppe («Soft-Kortikosteroid der vierten Generation») zuzuordnen, ist aufgrund der vorliegenden klinischen Studien (die fast ausnahmslos von kurzer Dauer waren) nicht zu entscheiden. Vergleiche mit anderen stark wirksamen, halogenfreien Präparaten fehlen. Trotz den günstig erscheinenden experimentellen Daten empfiehlt es sich, Prednicarbat wie andere stark wirksame Kortikosteroide mit Vorsicht einzusetzen.

Literatur

- 1 Bjerke JR et al. Clin Trials J 1990; 27: 94-9
- 2 Schmitt EW et al. Z Hautkr 1989; 64 (Suppl 1): 56-60
- 3 Lubach D, Platschek H. Hautarzt 1990; 41: 43-5

ceterum censeo

100 wichtige Medikamente

Buchprojekt vor dem Abschluss

Nach einer Inkubationszeit von nahezu drei Jahren erscheint im kommenden Winter eine neue pharma-kritik-Publikation mit dem Titel «100 wichtige Medikamente». Ich möchte erläutern, weshalb es zu diesem Projekt kam, was es beinhaltet und warum es gerade in der heutigen Zeit als Modell dafür dienen könnte, wie eine optimale Pharmakotherapie verhältnismässig kostengünstig gestaltet werden kann.

Wenn in pharma-kritik über neue Medikamente berichtet wird, lautet die Schlussfolgerung sehr oft, die neue Substanz biete «nicht mehr als die schon länger verfügbaren, besser dokumentierten Arzneimittel». Natürlich stehen einige Informationsquellen zur Verfügung, welche wir zu diesen schon länger eingeführten Medikamenten konsultieren können. Lehrbücher, Kompendien und andere Nachschlagewerke haben aber alle gewisse Nachteile. Oft wirkt ihr Inhalt praxisfremd, manchmal zu ausführlich, manchmal zu summarisch. Als schlimmsten Mangel empfinde ich, dass sie fast alle der Frage nach dem *Nutzenvergleich* aus dem Wege gehen. Die therapeutischen Optionen, die für ein gegebenes Problem angeboten werden, sind ja heute oft sehr zahlreich. Mit welchem der vielen wirksamen Antibiotika behandle ich eine Zystitis *am besten*? Welche Medikamente haben sich in der Sekundär-

prophylaxe des Herzinfarkts *wirklich* bewährt? Mit Fragen dieser Art muss ich mich doch in der Praxis ständig auseinandersetzen.

So lag es eigentlich nahe, den Versuch zu unternehmen, die für die Praxis wichtigsten Medikamente nach pharmakritik-Prinzipien auszuwählen, die aktuelle Literatur zu sichten und das Resultat synoptisch darzustellen. Das Unterfangen erwies sich als weit aufwendiger, als ich dies zuerst angenommen hatte. Einigermassen willkürlich hatten wir festgelegt, *ehundert* Medikamente zu berücksichtigen. Nun existiert ja die Liste der «essentiellen Arzneimittel» der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die etwa 270 Medikamente umfasst. Ich halte diese Liste für sehr nützlich und wichtig. Es handelt sich aber um eine Auswahl, die auch die Behandlung verhältnismässig seltener Probleme berücksichtigt und sich zudem nach sehr unterschiedlichen Bedürfnissen (insbesondere auch der Drittweltländer) richten muss. Unsere Auswahl erhebt *nicht* den Anspruch, umfassend zu sein, sondern *konzentriert sich auf die häufigen Probleme der Alltagspraxis*. Ich habe zudem versucht, möglichst viele der Arzneimittel aufzunehmen, die in der Schweiz *häufig verschrieben* werden. Damit ist sichergestellt, dass die «100 wichtigen Medikamente» praxisnahe bleiben und eine genügende Zahl von therapeutischen Alternativen enthalten.

Die Auswahl der hundert Substanzen war eine der harmloseren Schwierigkeiten, mit denen wir konfrontiert waren. Wirklich zeitaufwendig war es, die zugehörige Literatur durchzusehen und sinnvoll zusammenzustellen. Im Gegensatz zu den von den Behörden und der Industrie genehmigten Texten soll eine «pharma-kritik-gerechte» Information abwägen, vergleichen, einzelne Indikationen in den Vordergrund rücken, andere eher ablehnen. Es lag mir auch daran, möglichst aktuelle Literatur und neue Studien zu berücksichtigen. Wer glaubt, man wüsste längst alles über die tagtäglich verschriebenen Mittel, täuscht sich gewaltig. Ich darf sagen, dass ich bei der Arbeit an den «100 wichtigen Medikamenten» sehr viel dazugelernt habe.

Besonders bemüht haben wir uns um aussagekräftige Information zur Pharmakotherapie bei *Personen mit besonderen Risiken*. Fragen zur Behandlung schwangerer Frauen, stillender Mütter, von Kindern, alten Leuten, Nieren- und Leberkranken sollten so gut wie möglich beantwortet werden. Leider zeigte sich, dass gewisse Daten (z.B. zu den möglichen Gefahren, denen ein brustgestilltes Kind ausgesetzt sein kann) einfach nicht vorhanden sind. Nichts-sagende Floskeln wie «...soll nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt» vermeidet unser Text jedoch konsequent.

Nicht nur in bezug auf den Inhalt wird das Buch vom üblichen abweichen, auch die *Darstellung* soll mithelfen, Benutzerinnen und Benutzern raschen Zugang zu relevanter Information zu verschaffen. Es ist gelungen, Daten und Texte zu jedem Medikament einheitlich auf zwei gegenüberliegenden Seiten anzuordnen. Auf diese Weise weiss man rasch, wo man jeweils suchen muss, wenn man

z.B. etwas über Interaktionen oder Kinderdosen usw. wissen muss. Dieses feste «Format» verpflichtet mich bei der Schlussredaktion, allenfalls überbordende Texte zu kürzen. Auch dies, die garantierte Kürze, dürfte sich zum Vorteil der zukünftigen Leserinnen und Leser auswirken.

Die ausgewählten hundert Substanzen sind zum grössten Teil *sehr gute Arzneimittel*. Ich möchte aber durchaus nicht behaupten, es seien «die besten». Eine solche Behauptung liesse sich niemals überzeugend belegen. Es handelt sich aber sicher um eine Auswahl, die genügt, um rund *90% aller in der Primärmedizin vorkommenden Probleme adäquat zu behandeln*, soweit die Probleme überhaupt einer Pharmakotherapie zugänglich sind. Unter Primärmedizin verstehe ich hier die hausärztliche (allgemein- oder internmedizinische) Praxis und die ärztliche Aktivität in kleineren Spitälern. Es ist mir bewusst, dass für die restlichen 10% der Probleme wohl nochmals 200 oder mehr Medikamente benötigt werden. Im Praxisalltag ist aber entscheidend, dass wir die häufigen Probleme mit einem optimalen Wissensstand angehen. Um dieses Wissen zu sichern, ist es unerlässlich, sich auf ein *kleines Arzneimittelsortiment* – wie es in den «100 wichtigen Medikamenten» dargestellt wird – zu beschränken. Dass eine optimale Pharmakotherapie auch vergleichsweise kostengünstig sein kann, ergibt sich aus der Möglichkeit der Substitution von Originalpräparaten durch Generika. Unser Text wird daher für alle Medikamente aktuelle Vergleichszahlen enthalten.

Ich kann hier nur wiederholen, was ich schon mehrfach geschrieben habe: Therapeutische Entscheide sollten *aus ärztlicher Sicht* getroffen (und nicht von der Industrie souffliert) werden. Nur wenn wir uns zusammenfinden und eine wohlüberlegte Auswahl treffen, ist eine Behandlung im besten Interesse der Kranken möglich. (Ähnliche Überlegungen gelten natürlich auch für Apothekerinnen und Apotheker, wenn es um rezeptfreie Medikamente geht.) Die von pharma-kritik im kommenden Winter vorgelegte Auswahl könnte gut als Modell für eine aktivere, bessere «Pharmakopolitik» der Ärzteschaft dienen.

Etzel Gysling

P.S. Ein Prospekt mit einem Subskriptionsangebot für «100 wichtige Medikamente» wird einer der nächsten pharma-kritik-Ausgaben beiliegen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.