

Jahrgang 15	Nr. 19	14. Oktober 1993
Nabumeton (M. Beutler).....		73
Ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der Naproxen sehr nahesteht. Ähnlich gut verträglich wie Naproxen, hat Nabumeton eine deutlich längere Halbwertszeit, ist andererseits nicht für den Einsatz als raschwirkendes Schmerzmittel geeignet. Ob Nabumeton wirklich weniger Magenulzera als andere Antirheumatika verursacht, muss sich noch bestätigen.		
Informed Consent (E. Gysling).....		75

Synopsis

Nabumeton

M. Beutler

Nabumeton (Balmox®), ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer, wird zur analgetischen und entzündungshemmenden Behandlung von rheumatischen Erkrankungen und Weichteilverletzungen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Nabumeton ist ein «Prodrug», das erst in der Leber in die pharmakologisch aktive Form (6-methoxy-2-naphthylesigsäure) umgewandelt wird. Dieser Metabolit unterscheidet sich von *Naproxen* (Naprosyn® u.a.) nur durch das Fehlen einer Methylgruppe. Nabumeton ist ein schwacher, der aktive Metabolit ein starker Hemmer der Zyklooxygenase.¹ Die *Zyklooxygenase-Hemmung* ist wesentlich für die entzündungshemmende Wirkung dieser Medikamente verantwortlich. Gleichzeitig ist sie aber auch an der Entstehung von Schleimhautläsionen im Magen-Darmtrakt beteiligt. Die relative Bedeutung lokaler Schleimhauteffekte ist schwierig einzuschätzen. Es ist deshalb nicht a priori gesichert, dass «Prodrugs» wie Nabumeton oder z.B. auch Sulindac (Clinoril®) weniger gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen. Die Herstellerfirma erwähnt auch die Tatsache, dass Nabumeton keine Säure ist, als möglichen Vorteil. Es gibt jedoch noch verschiedene andere nicht-azidische Entzündungshemmer; zudem ist der aktive Nabumeton-Metabolit eine Säure.

Pharmakokinetik

Nabumeton wird gastrointestinal gut resorbiert und in der Leber präsystemisch zur aktiven 6-methoxy-2-naphthyles-

igsäure umgewandelt. Unverändertes Nabumeton kann im Plasma nicht nachgewiesen werden. Etwa 35% einer Nabumeton-Dosis werden als aktiver Metabolit systemisch verfügbar. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beschleunigt die Resorption. Etwa 5 bis 6 Stunden nach einer Einzeldosis werden maximale Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten erreicht. Bei Verabreichung üblicher therapeutischer Dosen wird innerhalb einer Woche ein Fließgleichgewicht («steady state») erreicht. Die Ausscheidung erfolgt grösstenteils in Form von inaktiven Abbauprodukten über die Nieren. Bei jungen Versuchspersonen wurde für 6-methoxy-2-naphthylesigsäure eine Eliminationshalbwertszeit von durchschnittlich 24 Stunden gefunden. Bei älteren Leuten sind die Plasmakonzentration höher und die Halbwertszeit vergleichsweise länger, wobei auch eine stärkere interindividuelle Variabilität als bei jüngeren festzustellen ist. Bei eingeschränkter Leberfunktion (z.B. bei Leberzirrhose), eventuell auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist ebenfalls mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen.²

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Nabumeton ist gut dokumentiert. Zahlreiche Vergleichsstudien liegen vor; zudem ist Nabumeton in verschiedenen Ländern (z.B. Deutschland, Grossbritannien) schon seit mehreren Jahren verfügbar. Von besonderem Interesse sind Vergleiche mit dem nahe verwandten *Naproxen*. Beispiele: In einer multizentrischen Doppelblindstudie erhielten insgesamt 489 Patienten mit *Arthrose* während sechs Monaten entweder Nabumeton (täglich 1000 mg, vor dem Schlafengehen) oder Naproxen (2mal täglich 250 mg). Beurteilt wurde der Therapieerfolg von den Kranken und ihren Ärzten unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und der spontanen und bewegungsabhängigen Schmerzen. Es ergab sich ein gleichwertiges Resultat in den beiden Gruppen. Wegen ungenügender Wirkung setzten 23% der Nabume-

tongruppe und 17% der Naproxengruppe ihr Medikament vor Studienende ab.³

Mit den gleichen Dosen der beiden Medikamente wurde auch eine Doppelblindstudie bei *Polyarthrit* durchgeführt. Auch in dieser Studie mit 318 Patienten ergaben sich nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede der Wirksamkeit von Nabumeton und Naproxen.⁴ Höhere Dosen wurden in einer drei Monate dauernden Doppelblindstudie bei 298 Personen mit *Polyarthrit* verwendet: hier ergaben 2000 mg Nabumeton pro Tag grosso modo die gleiche Wirkung wie 1000 mg Naproxen pro Tag.⁵ Nabumeton ist ausserdem mit mehreren anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern verglichen worden. In einer grossen Studie wurde das neue Medikament (1000 mg/Tag) bei Arthrosepatienten gegen *Acetylsalicylsäure* (z.B. Aspirin®, 4mal 900 mg/Tag) geprüft. Die nach verschiedenen Kriterien beurteilte Wirksamkeit war in den beiden Gruppen nach sechs Monaten *nicht* signifikant verschieden.⁶ Weitere Studien dienen dem Vergleich mit üblichen therapeutischen Dosen von Diclofenac (z.B. Voltaren®), Indometacin (z.B. Indocid®), Piroxicam (z.B. Felden®) und Sulindac (Clinoril®). In keinem Fall ergaben sich nennenswerte Wirksamkeits-Unterschiede zwischen den untersuchten Medikamenten.¹ Mit Ibuprofen (z.B. Brufen®) ist Nabumeton wenig verglichen worden.

Nabumeton ist auch bei Lumbalgie, Zervikalsyndrom und periartikulären Schulterbeschwerden sowie bei Weichteilverletzungen wirksam. Sein relativer Nutzen bei diesen Indikationen ist allerdings nicht gut definiert; in einer Doppelblindstudie bei Personen mit Weichteilverletzungen fand sich sogar kein signifikanter Unterschied zu Placebo.¹

Mit der empfohlenen Tagesdosis von 1000 mg kann offenbar der Mehrheit der Kranken geholfen werden.¹ Es gibt allerdings Hinweise, dass diese Dosis suboptimal sein könnte. In einer Langzeitstudie bei 61 *Polyarthrit*-Patienten zeigte sich jedenfalls im Zeitraum von drei Jahren bei über 80% der Behandelten das Bedürfnis nach Dosissteigerung (bis zu 2000 mg/Tag).⁷

Unerwünschte Wirkungen

In den klinischen Studien und nach Einführung von Nabumeton in anderen Ländern wurden bei rund 20% aller Behandelten unerwünschte Wirkungen beobachtet. In den ersten sechs Monaten der Behandlung setzten rund 10% der Patienten Nabumeton wegen Nebenwirkungen ab, etwa gleich viele wie in den Vergleichsgruppen, die Naproxen erhielten. Gastrointestinale Beschwerden (meistens Magenbrennen, Brechreiz, Bauchschmerzen oder Durchfall) waren weitaus am häufigsten. Auch über Beschwerden seitens des Zentralnervensystems (Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, selten Alpträume) wurde geklagt. Ferner kamen (seltener) Hautreaktionen und Ödeme vor.

Verursacht Nabumeton *weniger* gastrointestinale Probleme als andere nicht-steroidale Entzündungshemmer? Diese Frage wurde sowohl in den klinischen Studien und

in der Postmarketing-Überwachung als auch in Endoskopie-Studien untersucht. Auch hier interessiert in erster Linie der Vergleich mit dem nahe verwandten Naproxen. In einer Übersicht wird über 878 Patienten berichtet, die in Doppelblindstudien mit *Nabumeton* oder *Naproxen* behandelt wurden: die Häufigkeit gastrointestinaler Beschwerden war in beiden Gruppen *ungefähr gleich*.⁸ In Vergleichen mit Acetylsalicylsäure und Indometacin war die gastrointestinale Verträglichkeit von Nabumeton dagegen besser.

Verschiedene nicht-kontrollierte Langzeit-Beobachtungen dienen der Erfassung von gefährlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Ulzera, Blutungen). Gemäss einem amerikanischen Bericht beträgt die über acht Jahre kumulierte Inzidenz solcher Komplikationen weniger als 1%. Nach einer britischen Untersuchung liegt die Ulkusinzidenz für Nabumeton bei 0,4% pro Jahr. Andere Studien der gleichen Gruppe hatten für andere nicht-steroidale Entzündungshemmer ähnliche Ulkusinzidenzen ergeben, z.B. für Piroxicam (Felden® u.a.) 0,5%.⁹ Die wahre Häufigkeit von medikamentös induzierten Ulzera ist schwierig einzuschätzen; man schätzt, dass 2 - 4% der während eines Jahres mit Antirheumatika behandelten Patienten symptomatische Ulzera entwickeln.

In mehreren kleinen *Endoskopie-Studien* konnten unter Nabumeton signifikant weniger Ulzera als unter Indometacin oder Naproxen nachgewiesen werden.¹⁰ Auch in einem 12 Wochen dauernden (einfach-blinden) Vergleich zwischen Nabumeton, Ibuprofen und Ibuprofen + Misoprostol (Cytotec®) fanden sich unter Nabumeton am wenigsten Ulzera.¹ (Bei dieser Studie war allerdings die Ulkusinzidenz unter Ibuprofen viel höher als in anderen Studien mit dem gleichen Medikament.)

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Nabumeton (Balmox®) ist als lösliche Tabletten zu 1000 mg erhältlich und ist in der Schweiz kassenzulässig. Die übliche Tagesdosis beträgt 1000 mg vor dem Zubettgehen. In schweren Fällen können zusätzlich 500 bis 1000 mg am Morgen eingenommen werden. Bei älteren Leuten sollte die Dosis auf 1000 mg/Tag beschränkt bleiben. Für Kinder unter 14 Jahren, schwangere und stillende Frauen ist die Sicherheit des Medikamentes noch nicht nachgewiesen. Die monatliche Behandlung mit Nabumeton (1000 mg/Tag) kostet Fr. 45.65 (mittlere Packungsgrösse). Naproxen ist deutlich teurer: 2mal 250 mg/Tag kosten Fr. 56.50 pro Monat. Diclofenac-Generika sind dagegen viel billiger (z.B. kostet Ecofenac®, 100 mg/Tag, nur Fr. 20.50 monatlich).

Kommentar

Nabumeton ist ein weiterer nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der in seiner Struktur sowie in seinem Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum anderen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe gleicht. Das neue Medikament ist bei Arthrose und anderen rheumatischen Erkrankungen sowie vermutlich auch bei Weichteilverletzungen gut wirksam. Ob sich Nabumeton für akute Schmerzprobleme eignet, ist nicht

untersucht worden. Wie beim nahe verwandten Naproxen handelt es sich um eine verhältnismässig gut verträgliche Substanz. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass Nabumeton eventuell weniger Magenulzera als andere Antirheumatika verursacht. Eine definitive Aussage zu dieser Frage muss aber solange aufgeschoben werden, bis mehr Erfahrungen auch mit höheren Nabumeton-Dosen vorliegen.

Literatur

- 1 Friedel HA et al. Drugs 1993; 45: 131-56
- 2 Hyneck ML. J Rheumatol 1992; 19 (Suppl 36): 20-4
- 3 Pisko EJ et al. Am J Med 1987; 83 (Suppl 4B): 86-91
- 4 Vasey FB et al. Am J Med 1987; 83 (Suppl 4B): 55-9
- 5 Emery P et al. J Rheumatol 1992; 19 (Suppl 36): 41-7
- 6 Applerouth DJ et al. Am J Med 1987; 83 (Suppl 4B): 78-81
- 7 Brobyn RD. Am J Med 1987; 83 (Suppl 4B): 50-4
- 8 Bernhard GC. J Rheumatol 1992; 19 (Suppl 36): 48-57
- 9 Inman WH et al. Pharm Med 1990; 4: 309-17
- 10 Roth SH. J Rheumatol 1992; 19 (Suppl 36): 74-9

ceterum censeo

Informed Consent

«Informed consent» – informiert einverständnis: mit diesem Begriff wird umschrieben, dass Frauen und Männer entscheidend mitzureden haben, wenn sie als «Versuchspersonen» an einer klinischen Studie teilnehmen. Weshalb ist «informed consent» so wichtig?

Klinische Studien, insbesondere auch solche mit neuen Medikamenten, sind für uns alle von grosser Bedeutung. Wenn wir unseren Mitmenschen eine optimale medizinische Versorgung gewährleisten wollen, müssen wir unser Wissen stets neu in Frage stellen. So müssen wir uns zum Beispiel fragen, ob ein neu eingeführtes Antirheumatikum wie Nabumeton (Balmox®) spezifische Vorteile hat, die bisher bekannte Substanzen nicht haben. Diese Frage lässt sich nur mit gut geplanten klinischen Studien lösen.

Ich habe schon mehrfach darauf hingewiesen, dass klinische Studien bisher in der Schweiz nicht immer und überall unter Berücksichtigung aller berechtigten Interessen der Behandelten durchgeführt wurden. Dies soll sich jetzt ändern: unsere Arzneimittelbehörde (IKS) legt eine Regelung «über die Arzneimittel im klinischen Versuch» vor, das schon bald Ordnung in die Studien bringen soll.

«Informed consent» ist eines der Elemente, die in diesem Reglement als zwingende Voraussetzungen bei der Teilnahme an einer Studie festgelegt sind. Es geht also nicht um irgendeine schnell geforderte und leichthin gegebene Einverständniserklärung, sondern um einen sorgfältig überdachten Entscheid.

«Informed consent» ist meines Erachtens eine sehr anspruchsvolle Sache. Ich möchte dies am Beispiel einer Studie mit einem neuen Medikament erläutern. Da sind auf der einen Seite die Ärzte oder Ärztinnen, die sich zuerst selbst genau mit dem neuen Medikament vertraut machen müssen. Viele Fragen, die bei einem bereits zugelassenen Präparat in der Regel gelöst sind, sind bei Medikamenten in der Versuchsphase noch offen. Dazu gehören z.B. kinetische Daten, Dosierung, Bedeutung bestimmter Nebenwirkungen usw. Auf der ärztlichen Seite ist daher mit einer gewissen Unsicherheit zu rechnen. Selbst wenn man sich des experimentellen Charakters aller ärztlichen Handlungen bewusst ist und von einem neuen Mittel einen echten Fortschritt erhofft, kann es schwer fallen, der zu behandelnden Person die notwendige Information in geeigneter Form zu vermitteln. Dazu kommt ein *psychologisches Hindernis*: mit der Durchführung einer Medikamenten-Studie verzichte ich selbstverständlich auf den Anspruch, meinen Patientinnen und Patienten *immer* die beste Behandlung zu offerieren. Wenn man nämlich wüsste, welche Behandlung die beste ist, wäre die Studie überflüssig. Dies muss in meinen Erläuterungen gegenüber der Versuchsperson zum Ausdruck kommen. Natürlich werde ich versuchen, diese Tatsache herunterzuspielen, indem ich darauf hinweise, dass man mit der Teilnahme an der Studie eine Chance hat, besser als bisher behandelt zu werden. Dennoch behindert mich das mehr oder weniger klar ausgesprochene Eingeständnis, die beste Behandlung nicht zu kennen, bei der unbefangenen Erläuterung der Studie.

Wie sollen sich sodann die *Versuchspersonen*, kranke Mitmenschen, verhalten, wenn sie – in der Regel unerwarteterweise – mit der Aufgabe eines «informed consent» konfrontiert werden? Wenn es schon für Fachleute schwierig sein kann, sich ein unabhängiges Urteil zu bilden, um wieviel schwieriger ist es für medizinische Laien! Wenn ich selbst der Patient bin, kann der Entscheid, an einer Studie teilzunehmen, *für mich*, für meinen Körper und meine Psyche unter Umständen beträchtliche positive oder negative Folgen haben. Offensichtlich ist ein guter, vernünftiger Entscheid nur dann möglich, wenn individuell adaptierte, «dosierte» Information angeboten wird. Sonst besteht das Risiko, dass der Entscheid alles andere als «informiert» erfolgt, sondern nur auf blindem Vertrauen oder sinnloser Opposition beruht.

Dennoch gibt es für mich nicht den geringsten Zweifel, dass «informed consent» unbedingt notwendig ist. Die Zeit der Eminenzen in Weiss, die nichts zu erklären brauchten und die unbedingte Compliance (sprich: Kadavergehorsam) forderten, ist definitiv vorbei. Wenn wir uns schlecht informierte Patientinnen und Patienten wünschen, wirft dies ein ungünstiges Licht auf uns selbst. Ist es am Ende so, dass wir gar nicht in der Lage wären, die Information zu vermitteln?

Sicher ist es eine anspruchsvolle Aufgabe, medizinische Laien über die Hintergründe therapeutischer Erwägungen adäquat zu informieren. Komplexe Sachverhalte, die wir selbst in langen Jahren des Lernens wenigstens teil-

weise erworben haben, lassen sich nicht im Handumdrehen in leicht verdauliche Schlagzeilen umwandeln. Es gilt ja, unserem Gegenüber Wissen zu vermitteln, ohne seine Möglichkeiten zu unterschätzen oder zu überfordern. Diese Aufgabe ist tatsächlich ebenso Bestandteil der ärztlichen Kunst wie z.B. das richtige Dosieren eines Medikaments oder die Durchführung eines operativen Eingriffs.

Wenn «informed consent» mehr als eine Alibiübung sein soll, benötigen wir zuallererst eine mit grosser Sorgfalt ausgearbeitete schriftliche *Basisinformation* in «laiengerechter» Sprache. Offensichtlich müsste dieses Dokument für jede Studie neu erarbeitet werden – analog den Informationen für Medikamente, die bereits auf dem Markt sind. Da Medikamente in der Versuchsphase mit mehr Risiken verbunden sind, als wenn sie einmal definitiv eingeführt sind, darf die Basisinformation entsprechend ausführlicher ausfallen. Dieses Dokument sollte in der Regel von der Herstellerfirma des neuen Medikaments zur Verfügung gestellt werden, könnte aber auch Resultat einer Zusammenarbeit von Herstellern und forschenden Ärztinnen und Ärzten sein. Die Basisinformation dient *nur* der Information und hat zunächst nichts mit der Einverständniserklärung zu tun. Sie sollte obligatorischer Bestandteil jedes Studienprotokolls werden und vor Studienbeginn auch von der jeweils zuständigen Ethikkommission auf Verständlichkeit und Vollständigkeit geprüft werden.

Auf der Basis einer gut lesbaren Basisinformation sollte es möglich werden, in jedem Einzelfall prospektive Versuchspersonen individuell zu informieren. Es ist klar, dass es dabei nötig ist, mündlich allfällige Unklarheiten auszuräumen und ergänzende Angaben zu liefern. Damit wären dann Voraussetzungen geschaffen, die einen echten «informed consent» ermöglichen.

Eigentlich ist eine Medikamenten-Studie aber nur ein Sonderfall einer Situation, in der über eine Behandlung entschieden und gesprochen werden muss. Stillschweigend setzt ja jede Art der Behandlung einen «informed consent» voraus. Wie steht es damit *im Praxis- und Klinikalltag*? Wenn ich mir meine eigenen Aktivitäten überlege, kann ich mich dem Gefühl eines gewissen Defizits nicht entziehen. Da ist zunächst ein *Ausbildungsdefizit*. Ich kann mich nicht erinnern, dass ich mich während Studium und Spitalausbildung einmal genau mit der Frage «Wie sag ich es meiner Patientin, meinem Patienten?» befasst hätte.

Des Weiteren existiert auch ein *Defizit der Informations-Instrumente*. Zwar gibt es heute für viele Arzneimittel die sogenannte «Patienteninformation» (und ich schätze diese auch). Wenn es aber darum geht, grössere Zusammenhänge zu erläutern, ist laiengerechte Information spärlich oder gar nicht vorhanden. Es genügt beispielsweise nicht, einen Patienten nur gerade über Finasterid (Proscar®) zu informieren, ohne ihm mehr über Prostatahyperplasie sowie über Prognose und Therapie dieser Krankheit zu sagen. Wenn man nicht autoritär annimmt, man wisse so oder so alles besser, ist es auch nicht einfach, eine Frau über Vor- und Nachteile einer Östrogensubstitution nach der

Menopause zu informieren. Unabhängige Information, die auch von Personen ohne wissenschaftliche Ausbildung gut zu verstehen ist, fehlt oft. Natürlich bin ich nicht der Meinung, dass zu jeder Verordnung ein grosses Palaver stattfinden sollte. Die Situationen, die eigentlich einen «informed consent» erfordern, sind aber nicht so rar.

Als Arzt bin ich oft enorm gefordert, wenn ich jemandem zu neuen Entwicklungen oder komplexen Behandlungsentscheidungen gute Auskunft geben soll. Es wäre deshalb von sehr grosser Bedeutung, dass für die verschiedensten Gebiete ständig aktualisierte «Basisinformationen» verfügbar wären. Ich will damit durchaus nicht einer Informations- oder einer Papierflut das Wort reden. Im Gegenteil: es sollte möglich sein, ganz gezielt und individuell kürzere oder längere Dokumente einzusetzen.

Konkret könnte ich mir vorstellen, dass der Computer in der ärztlichen Praxis oder im Spital mit Datenmaterial ausgestattet würde und dass die gewünschten Basisinformationen nach Bedarf abgerufen und gedruckt werden könnten. Die dazu notwendige Technologie ist problemlos verfügbar; als Datenträger hat sich die «Compact Disk» bereits ausgezeichnet bewährt. Die Kosten für die entsprechende Hardware sind so bescheiden, dass sie auch in einer kleinen Praxis durchaus zu verkraften wären. So wäre es auch ohne weiteres möglich, zu einem Problem Dokumente unterschiedlicher Komplexität verfügbar zu halten.

Woher aber stammt das Datenmaterial, d.h. die Fülle der Basisinformationen? Die Redaktion guter, ausgewogener und lesbarer Texte erfordert viel Zeit. Ich bin der Meinung, dass es sich um eine grosse neue Aufgabe handelt, die wohl am besten interdisziplinär von unseren *medizinischen Fakultäten* gelöst würde. Als Alternative sehe ich die Möglichkeit, diese Aufgabe nationalen Ärzteorganisationen (in der Schweiz der FMH) aufzutragen. Es ist anzunehmen, dass das Informationsdefizit früher oder später von weniger geeigneten Kräften (z.B. ausschliesslich kommerziell interessierten Kreisen) gedeckt wird, wenn die Aufgabe nicht rechtzeitig von Universität oder Landesorganisationen an die Hand genommen wird.

Etzel Gysling

Hinweis

«Hundert wichtige Medikamente»

Die Subskriptionsfrist läuft bis Mitte März 1994.

Erscheinungsdatum: April 1994.

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.