

Jahrgang 12

Nr. 3

14. Februar 1990

Retardierte Antirheumatika (A.-C. Guex)..... 9

Dank spezieller galenischer Formen sollen Antirheumatika mit kurzer Halbwertszeit weniger häufig eingenommen werden müssen. Bei diesen Präparaten wird eine viel grössere Variation der gastrointestinalen Resorption als bei nicht-retardierten Medikamenten beobachtet. Klinisch ist die verlängerte Wirkungsdauer von Retard-Antirheumatika nur lückenhaft dokumentiert.

Übersicht

Retardierte Antirheumatika

A.-C. Guex

Manuskript durchgesehen von H. Blume, W. Flury,
H.P. Merkle und T.L. Vischer

Da rheumatische Leiden oft chronisch verlaufen, erhalten viele der betroffenen Patienten jahrelang entzündungshemmende Medikamente. Diese können die Lebensqualität deutlich verbessern, sofern schwerwiegende Nebenwirkungen ausbleiben.

Antirheumatika mit langer Plasmahalbwertszeit gewährleisten therapeutisch wirksame Blutspiegel über längere Zeiträume, auch wenn sie nur einmal oder zweimal pro Tag eingenommen werden. Viele Antirheumatika haben aber kurze Halbwertszeiten (von wenigen Stunden). Um auch mit solchen Medikamenten eine anhaltende Wirkung zu erreichen, wurden verschiedene Retardpräparate entwickelt.

Ist eine anhaltende Wirkung besser als eine intermittierende Wirkung?

Die Wirkung der als Antirheumatika verwendeten *Entzündungshemmer* beruht nach heutigem Wissen wesentlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese. Diese Medikamente wirken sich auch bei «degenerativen» Gelenkerkrankungen (Arthrosen) günstig aus; es ist aber nicht nachgewiesen, dass Antirheumatika die Progredienz solcher Erkrankungen aufhalten. Es ist auch noch ungenügend dokumentiert, ob am Gelenk eine kontinuierliche medikamentöse Wirkung notwendig ist.

Als *Vorteil* der langwirkenden Antirheumatika muss sicher gewertet werden, dass sie vergleichsweise seltener eingenommen werden müssen. Günstig ist auch, wenn sich mit einer abendlichen Einnahme noch am Morgen eine schmerzlindernde Wirkung sichern lässt. Diese Vorteile sind nicht nur für Antirheumatika mit langer Halbwertszeit, sondern teilweise auch für Retardpräparate nachgewiesen.

Eine kontinuierliche Hemmung der Prostaglandinsynthese könnte andererseits einen *Nachteil* darstellen, wenn mit diesem Effekt eine erhöhte Toxizität verbunden wäre. Tatsächlich vermuten mehrere Experten, langwirkende Antirheumatika führten häufiger als kurzwirkende zu unerwünschten Wirkungen (insbesondere am Magen-Darm-Trakt).¹

Galenik

Die langsame Wirkstoff-Freisetzung aus Retard-Formen kann durch verschiedene Mechanismen erzielt werden. Die beiden häufigsten Retardierungsprinzipien sind in den Matrix-Tabletten und in Pellet-Formen verwirklicht. Bei den *Matrix-Tabletten* (auch «single units» genannt) löst sich der Wirkstoff langsam aus einer Trägertablette, welche während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt in der Regel ganz bleibt. Da diese Trägertablette einen relativ grossen Durchmesser aufweist, kann sie im Magen oder in Darmabschnitten liegenbleiben, wodurch die Wirkstoff-Freisetzung zeitweise weitgehend unterbrochen wird. Erfolgt die Einnahme einer nicht-zerfallenden Tablette nach einer Mahlzeit, so ist der Wirkungseintritt möglicherweise um Stunden verzögert.²

Pellet-Formen (auch «multiple units» genannt) zerfallen im Magen in eine Vielzahl von Untereinheiten (Pellets = Kügelchen). Diese Partikel geben ihren Wirkstoff in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH (oder durch membran-kontrollierte Diffusion) langsam frei. Die Passage solcher Pellets wird bei Einnahme nach einer Mahlzeit nur leicht verzögert.³

Orale Retard-Formen müssen meist zweimal täglich eingenommen werden, sofern konstante Blutspiegel erzielt werden sollen. Spezielle langwirkende Formulierungen, welche nur einmal täglich eingenommen werden müssen, führen dagegen zu mehr Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen.⁴

Kinetik von Retard-Formen

Der *Magen* ist wegen seiner kleinen Oberfläche für die Resorption von Wirkstoffen von untergeordneter Bedeutung. Partikel oder Tablettenbestandteile mit einem Durchmesser von weniger als 2 mm gelangen mit der Nahrung in den Dünndarm. Grössere Partikel (z.B. nicht-zerfallende Tabletten) werden während des Verdauungsprozesses im Magen zurückgehalten und erst bei leerem Magen durch den Pylorus befördert.⁵

Werden nicht-zerfallende Tabletten auf den vollen Magen genommen, ist deshalb damit zu rechnen, dass die intestinale Resorption zeitlich sehr variabel (oft stark verzögert) erfolgt. Matrixtabletten, die nach dem Frühstück eingenommen wurden, können sich vereinzelt noch nach der Abendmahlzeit im Magen befinden.⁶

Auch der pH-Wert des Mageninhaltes kann eine wichtige Rolle spielen. So konnte z.B. für Diclofenac-Präparate (Voltaren® u.a.) gezeigt werden, dass bei einem pH von 7,5 *in vitro* pro Zeiteinheit doppelt so viel Wirkstoff wie bei einem pH von 5,8 freigesetzt wird.⁷ Indometacin wird bei Individuen mit hohem Magen-pH besser biologisch verfügbar als bei Personen mit normaler Magenazidität.⁸

Der *Dünndarm* hat dank seiner grossen Oberfläche die grösste Resorptionskapazität für Wirkstoffe. Die Passagezeit nicht-zerfallender Tabletten durch den gesamten Dünndarm dauert nach Nahrungsaufnahme bis zu 8 Stunden; wird das gleiche Präparat nüchtern genommen, kann die Passage nach 1 bis 2 Stunden beendet sein.⁵ Im letzteren Fall erlangt deshalb der *Dickdarm* als Resorptionsorgan eine besondere Bedeutung. Es ist allerdings nicht bekannt, wie gut ein Wirkstoff aus einer Retard-Formulierung im Dickdarm resorbiert wird. Aufgrund der oft unbefriedigenden biologischen Verfügbarkeit rektal applizierter Substanzen muss angenommen werden, dass die Resorption von Wirkstoffen im Dickdarm wahrscheinlich unvollständig und unregelmässig ist.

Wegen der längeren Verweildauer im Magen-Darm-Trakt ist die Resorption aus Retardpräparaten in besonderem Mass von der gastrointestinalen Motilität abhängig. Medikamente mit Einfluss auf die Passagezeit (z.B. Abführmittel, Metoclopramid, Opioide) können deshalb die Resorption entscheidend beeinflussen. Auch Antirheumatika selber bewirken bisweilen Durchfall und reduzieren so ihre biologische Verfügbarkeit.

Einnahme vor oder nach dem Essen?

Matrix-Tabletten sollten 1 bis 2 Stunden *vor* einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei einer Einnahme mit dem Essen muss mit einem um Stunden verzögerten Wirkungseintritt

gerechnet werden. Demgegenüber muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die meisten Patienten ihre Medikamente zu den Mahlzeiten einnehmen. Eine optimale Wirkstoff-Freisetzung ist deshalb bei den Matrix-Formen nur selten gewährleistet.

Pellet-Formen hingegen werden mit Vorteil nach einer Mahlzeit eingenommen, da sie auch bei geschlossenem Pylorus den Magen verlassen können. Der Wirkungseintritt erfolgt verhältnismässig rasch. Die nach einer Mahlzeit verzögert verlaufende Dünndarmpassage erlaubt – im Vergleich mit der Dickdarmpassage – eine zuverlässigere Wirkstoffresorption.

Retardpräparate sind wegen der hohen Einzeldosen bei falscher Handhabung problematischer als konventionelle Medikamente. Wird ein Wirkstoff aus einem Medikament nur sehr langsam freigesetzt (z.B. bei der Einnahme einer nicht-zerfallenden Tablette nach einer Mahlzeit), so nimmt der Patient möglicherweise eine zusätzliche Dosis ein, was zur Überdosierung führen kann. Auch eine zu rasche Wirkstoff-Freisetzung aus Retard-Formen (z.B. durch Zerkleinern oder Zerkauen von Matrix-Tabletten) führt zu einer Überdosierung.

Wirkungsdauer

Die Wirkungsdauer von Antirheumatika korreliert nur teilweise mit der Plasmaverweildauer des Wirkstoffs. Antirheumatika reichern sich mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung in der *Synovialflüssigkeit* an; messbare Wirkstoff-Konzentrationen sind dort länger nachweisbar als im Plasma. Deshalb kann an Gelenken noch eine analgetische Wirkung vorhanden sein, wenn das Medikament im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.⁹ Bei Patienten mit Weichteilschmerzen hängt dagegen die Wirkdauer weitgehend vom Plasmaspiegel des Wirkstoffs ab.

Obwohl praktisch alle Hersteller empfehlen, ihre Retard-Antirheumatika im Normalfall nur einmal täglich einzunehmen, erzielt *keines der in der Schweiz erhältlichen Präparate während 24 Stunden sicher wirksame Blutspiegel*. Die Wirkdauer der meisten Präparate ist sogar kürzer als 12 Stunden.

Beurteilungskriterien

Retardierte Antirheumatika sollten in ihren pharmakokinetischen und klinischen Eigenschaften eindeutig definiert sein.

Selbstverständlich geht der Untersuchung beim Menschen die Dokumentation einer *verzögerten Auflösungs-geschwindigkeit in vitro* voraus. Wie bereits erläutert, sind jedoch die Wirkstoff-Freisetzung im menschlichen Körper und die anschliessende Resorption den verschiedensten Einflüssen unterworfen. Das Verhalten im Körper lässt sich nicht mit Experimenten *in vitro* reproduzieren. Aussagen über die Pharmakokinetik von Retardpräparaten oder über die Bioäquivalenz von Medikamenten mit demselben Wirkstoff können nur anhand von *vergleichenden Untersuchungen am Menschen* gemacht werden.¹⁰

In der Schweiz fordert die Arzneimittelbehörde (IKS) bei der Registrierung eines Retardpräparates Angaben zur *biologischen Verfügbarkeit*. Von den entsprechenden Untersuchungen sind aber nur wenige zugänglich.

Pharmakokinetische Grössen zeigen bei Retardpräparaten eine besonders grosse inter- und intraindividuelle Variation. Um die Qualitäten dieser Präparate beurteilen zu können, benötigen wir nicht nur Mittelwerte, sondern auch den Streubereich (bzw. das Vertrauensintervall) der kinetischen Parameter.

Von besonderer Bedeutung ist es, den *Einfluss* der Nahrung auf die biologische Verfügbarkeit zu kennen; auch die Kinetik bei *Mehrfachapplikation* muss geprüft werden.¹⁰

Bezüglich der verlängerten Wirkung wäre die Kenntnis der *tatsächlichen klinischen Wirkdauer* von einzelnen oder wiederholten Dosen wichtiger als Angaben zur Plasmahalbwertszeit. Entsprechende klinische Studien sind aber bisher kaum publiziert worden.

Retard-Antirheumatika sollten an einem grösseren Patientenkollektiv *mit der nicht-retardierten Form* des gleichen Medikamentes *verglichen* werden, da eine veränderte Galenik über erwünschte und unerwünschte Wirkungen eines Medikamentes entscheiden kann. Als Beispiel für eine deletäre Wirkung einer bestimmten galenischen Form mag Indosmos® dienen. Dieses vor einigen Jahren erhältliche Indometacin-Retardpräparat führte wegen seiner neuartigen «osmotischen» Formulierung (dem sogenannten Oros®-System) zu schweren Darmulcerationen. Um solche Probleme vermeiden zu helfen, sollten immer auch *Langzeitstudien* von mehreren Monaten Dauer durchgeführt werden.

In der Schweiz verfügbare Präparate

Diclofenac

Die erhältlichen Diclofenac-Retardpräparate sind alle lückenhaft dokumentiert. Die meisten Hersteller raten, das Medikament nur einmal täglich einzunehmen, obwohl für kein Präparat eine Wirkungsdauer von mehr als 8 bis 12 Stunden nachgewiesen ist.¹¹

Für Voltaren®-retard-Drageés (100 mg) gelten die Überlegungen, die *allgemein für Matrix-Tabletten Gültigkeit* haben:

1. Es gibt Hinweise dafür, dass Matrix-Präparate durchschnittlich *länger* wirken als Pellet-Formen.
2. Im Gegensatz zu den Pellet-Formen unterliegen die Wirkstoff-Konzentrationen im Blut (auch bei Einnahme auf nüchternen Magen) *stärkeren individuellen Schwankungen*.
3. Wenn Matrix-Formen mit (oder nach) dem Essen eingenommen werden, so ist das kinetische Verhalten des Präparates kaum richtig vorhersehbar.

Weitere Matrix-Formen sind Ecofenac® retard und Grofenac® retard. Beide sind noch weniger dokumentiert als

Voltaren® retard. Zu Grofenac® retard sind nur Prüfungen über das Auflösungsverhalten in vitro erhältlich.

Olfen® retard und Diclobasan® retard sind Pellet-Formen mit je 100 mg Diclofenac. Für beide Präparate sind weder pharmakokinetische noch klinische Studien zugänglich.

Nur ein Präparat, Inflammac® retard (eine Pellet-Form mit 75 mg), welches nächstens eingeführt werden soll, ist vergleichsweise gut dokumentiert.

Indometacin

Indometacin-Retardpräparate liegen nur als Pellet-Formen vor.

Indocid® retard 75 mg ist am besten bekannt und wohl auch am ausführlichsten dokumentiert. Auch bei diesem Präparat dauern die wirksamen Blutspiegel höchstens 8 bis 12 Stunden an. Nach den Angaben des Herstellers kann dieses Präparat einmal oder zweimal täglich eingenommen werden.

Gewisse unerwünschte Wirkungen von Indometacin scheinen mit hohen Spitzenkonzentrationen im Blut zu korrelieren. Eine Indocid®-Retardkapsel (75 mg) erzeugt – trotz verzögerter Freisetzung – eine etwas höhere maximale Plasmakonzentration als eine nicht-retardierte Indocid®-Kapsel (25 mg); die Retardform hat also kein geringeres Nebenwirkungsrisiko als die gewöhnliche Kapsel. In einer kleinen klinischen Studie traten unter Indocid® retard nur zentrale und unter 3mal täglich 25 mg Indocid® ausschliesslich gastrointestinale Nebenwirkungen auf.¹² In mehreren Studien hat gezeigt werden können, dass bei *Einnahme am Abend* die Verträglichkeit besser war und morgendliche Beschwerden besser beeinflusst wurden als bei einer Einnahme zu anderen Tageszeiten.¹³ Eine mögliche Erklärung für die bessere Verträglichkeit ist, dass vor allem zentrale Nebenwirkungen nachts weniger wahrgenommen werden.

Eine Arbeit, welche die Pharmakokinetik von Indocid® retard im Alter untersuchte, kam zum Schluss, dass die maximalen Plasmaspiegel und die biologische Verfügbarkeit etwa doppelt so hoch waren wie bei jungen Probanden.¹⁴ Dies könnte durch eine im Alter verlängerte gastrointestinale Transitzeit mitbedingt sein.¹⁵

Zu Confortid® retard (75 mg), einem weiteren Indometacin-Präparat, lassen sich wegen unvollständiger Dokumentation keine Aussagen machen.

Acemetacin

Acemetacin, ein mit Indometacin nahe verwandtes Antirheumatikum, ist in einer Pellet-Retardform zu 90 mg (Tilur® retard) erhältlich. Kinetische Daten lassen annehmen, dass bei täglich zweimaliger Einnahme eine 24-Stunden-Wirkung möglich ist. In mehreren klinischen Studien wurde es mit anderen Antirheumatika (Indometacin, Diclofenac, Piroxicam) verglichen. Die analgetische Wirkung war etwa gleich gut. Leider fehlen auch für Tilur® klinische Vergleichsstudien zwischen der retardierten und der nicht-retardierten Form.

Ibuprofen

Irfen® 800 retard ist ein Pellet-Präparat in Tablettenform. Empfohlen wird die zweimal tägliche Anwendung. Es ist wenig dokumentiert. Aufgrund der einzigen zugänglichen Studie kann eine Wirkdauer von etwa 10 Stunden angenommen werden.¹⁶

Flurbiprofen

Froben® retard (200 mg), ebenfalls ein Pellet-Präparat, unterscheidet sich von den übrigen Präparaten (mit pH-abhängiger Retardierung) durch eine mittels osmotischer Diffusion verlangsamte Wirkstoff-Freisetzung. Untersuchungen haben gezeigt, dass Froben® retard länger wirkt als andere Retard-Antirheumatika. Die vom Hersteller angegebene 24-Stundenwirkung ist aber nicht genügend gesichert. In einer klinischen Studie war Froben® retard dem nicht-retardierten Präparat bezüglich analgetischer Wirkung und Nebenwirkungsrate ebenbürtig. Signifikant besser war das Retardpräparat in der Beeinflussung morgendlicher Beschwerden.¹⁷

Schlussfolgerungen

Retardierte Antirheumatika werden häufig verschrieben, um den Patienten eine allzu häufige Medikamenteneinnahme zu ersparen. Ähnlich wie Substanzen mit mittellanger oder langer Plasmahalbwertszeit sollen sie unter anderem therapeutisch wirksame Spiegel in der Nacht und in den frühen Morgenstunden sichern.

Tatsächlich sind die heute in der Schweiz verfügbaren Retard-Antirheumatika *recht spärlich dokumentiert*. Fast alle Hersteller empfehlen, ihr Retardpräparat nur *einmal* täglich einzunehmen; aufgrund der pharmakokinetischen Daten muss jedoch angenommen werden, dass kaum ein Präparat länger als 12 Stunden wirkt. Wie bei anderen Retardpräparaten können Unterschiede der gastrointestinalen Motilität zu einer beträchtlichen Variation der kinetischen Messgrößen führen. Je nachdem, ob ein Retardpräparat nüchtern oder auf den vollen Magen genommen wird, kann es mehr oder weniger rasch und gut wirken. Diese Überlegungen bleiben im praktischen Alltag aber meistens unbeachtet.

Nur wenige Präparate können sich auf *klinische* Untersuchungen zur Wirkungsdauer stützen. In dieser Hinsicht besteht ein offensichtliches Informationsdefizit. Retardpräparate werden aber immer wieder mit scheinbar gutem Erfolg verschrieben. Diese Tatsache deutet möglicherweise darauf hin, dass bei vielen rheumatischen Erkrankungen gar keine *ständig* anhaltende Wirkung notwendig ist.

Kommentar

Wichtig für die Retardpräparate («sustained-release»-Formen) scheint mir die klinische Fragestellung, ob eine verlängerte Wirkung einer (höheren) Einzeldosis überhaupt notwendig ist für die günstige Beeinflussung der Krankheit und ob damit nicht eine suboptimale oder aber risikoreichere

Behandlung in Kauf genommen wird. Der optimale Einsatz derartiger Präparate ist deshalb ganz besonders an eine individualisierte Indikationsstellung gebunden. Retardformen sind oft nicht für sämtliche Stadien eines chronischen Leidens in gleicher Weise geeignet, und die Indikationen sind nicht automatisch diejenigen der konventionellen Form. Auch genügen biopharmazeutische Studien allein oft nicht, um alle Fragen der Indikationen, des Nutzens und der Risiken und der Vorteile gegenüber der konventionellen Form zu beurteilen. Kontrollierte klinische Studien sind dafür vermehrt notwendig.

W. Flury

Literatur

- 1 Adams SS. Lancet 1987; 2: 1204-5
- 2 Park HM et al. Dig Dis Sci 1984; 29: 207-12
- 3 Bechgaard H, Nielsen Hegermann G. Drug Develop Indust Pharm 1978; 4: 53-67
- 4 Schöffling-Krause U. Arzneiformenlehre. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1987: 31-8
- 5 Voellmy C. In: Hess HK, ed. Arzneiformen und ihre Anwendung. Bern: Hans Huber, 1984: 12-23
- 6 Arzneimittelther 1989; 7: 204
- 7 Kaiser RR. Swiss Pharma 1987; 9: 12-5
- 8 Aoyagi N et al. Int J Clin Pharm Ther Tox 1985; 23: 469-74
- 9 Wayne J, Simkin PA. Clin Pharmacokin 1983; 8: 496-522
- 10 Blume H et al. Pharm Ind 1989; 51: 1025-33
- 11 Möller H et al. Pharm Ztg 1984; 129: 2387-92
- 12 Fasching U, Eberl R. Wien Med Wochenschr 1978; 128: 733-6
- 13 Levi F et al. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 77-84
- 14 Brugueroles B et al. Gerontology 1986; 32: 277-85
- 15 Drug Ther Bull 1984; 22: 57-60
- 16 Seth P et al. Schweiz Apoth Ztg 1988; 126: 283-6
- 17 Boston PF, Constad D. Br J Clin Pract 1988; 42 (Suppl 1): 3-9

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. H. Blume, Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, D-6236 Eschborn

PD Dr. W. Flury, Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Erlacherstrasse 8, CH-3000 Bern 9

Prof. Dr. H.P. Merkle, Departement Pharmazie, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Clausiusstrasse 25, CH-8092 Zürich

Prof. T.L. Vischer, Division de Rhumatologie, Hôpital Cantonal Universitaire (Beau-Séjour), CH-1211 Genève 4

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urs Peter Masche

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),

Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18

© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.