

pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 15 Nr. 5 14. März 1993

Finasterid (B. Holzer) 17

Ein neues Medikament zur Behandlung der benignen symptomatischen Prostatahyperplasie. Nur bei etwa 30% der behandelten Männer wird eine relevante Besserung erzielt und die Restharnmenge wird nicht beeinflusst. Finasterid ist am ehesten geeignet für Patienten, die sich trotz erheblicher Symptome keiner Operation unterziehen wollen oder können.

Pharma-Industrie: quo vadis? (E. Gysling) 19

Wenn die pharmazeutische Industrie ihr Ansehen erhalten will, muss sie sich bemühen, unnötige Geheimniskrämerei zu vermeiden, eine bessere Ordnung in die klinischen Studien zu bringen und das Image der Gewinnmaximierung abzuwerfen.

Synopsis

Finasterid

B. Holzer

Finasterid (Proscar[®]) ist ein 5 α -Reduktase-Hemmer, der zur Behandlung der benignen symptomatischen Prostatahyperplasie mässigen Ausmasses empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Finasterid – ein 4-Azasteroid – ist strukturell den Androgenen Testosteron und Dihydrotestosteron ähnlich. Es hemmt kompetitiv die 5 α -Reduktase und blockiert dadurch die Umwandlung von Testosteron zum gewebesaktiven Dihydrotestosteron. Letzteres spielt offenbar für die Entstehung einer Prostatahyperplasie eine wichtige Rolle.

Finasterid senkt bereits nach einer Therapiedauer von ein bis zwei Wochen die Dihydrotestosteron-Konzentration um 70 bis 80%, sowohl im Plasma als auch im Prostatagewebe. Nach Absetzen der Therapie kehrt die Dihydrotestosteron-Konzentration innerhalb von zwei Wochen wieder zum Ausgangswert zurück. Finasterid hat keine Affinität zu den Androgen-Rezeptoren.¹

Pharmakokinetik

Finasterid wird nach oraler Verabreichung unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zu 60 bis 80% re-

sorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6 bis 8 Stunden. Finasterid wird in der Leber fast vollständig oxydativ metabolisiert und mit Urin und Stuhl in Form von unwirksamen Metaboliten ausgeschieden. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.¹

Klinische Studien

Finasterid wurde in unterschiedlichen Dosen getestet und in mehreren placebokontrollierten Studien bei rund 1000 Probanden geprüft. In allen Studien konnte eine signifikante *Reduktion des Dihydrotestosteron-Plasmaspiegels* um etwa 70% des Ausgangswerts festgestellt werden.

In einer zwölf Monate dauernden nordamerikanischen Doppelblindstudie wurden Finasterid-Tagesdosen von 1 mg und von 5 mg *mit Placebo verglichen*. Insgesamt 895 Männer mit gutartiger Prostatahyperplasie nahmen daran teil. Mit beiden Finasteriddosen konnte im Durchschnitt eine Abnahme des Prostatavolumens um knapp 20% und eine Zunahme des Harnflusses um gut 20% erreicht werden; unter Placebo ergaben sich nur geringgradige Verbesserungen (um 3 bzw. 8%). Die *Restharnmenge* wurde von Finasterid *nicht beeinflusst*. Die subjektiven Symptome (verzögerte Miktion, terminales Nachtropfen, unvollständige Blasenleerung, Dysurie usw.) wurden dagegen von der *höheren* Finasteriddosis signifikant reduziert.² Nach Angaben der Herstellerfirma hat eine weitere ähnliche Studie ein gleichwertiges Resultat ergeben.

Aus der Sicht eines behandelnden Arztes sind die interindividuellen Unterschiede beträchtlich und nur etwa 30%

der Behandelten erreichen mit Finasterid eine *erhebliche Besserung* (Placebo 20%); in vielen Fällen wird dieses Resultat zudem erst nach etwa sechs Monaten erreicht.³

In kleineren und kürzeren Studien haben sich *nicht immer signifikante Resultate* ergeben. In einer drei Monate dauernden placebokontrollierten Studie bei 52 Männern z.B. wurde die Wirksamkeit von 5 mg Finasterid mit Placebo verglichen. Das Prostatavolumen wurde mit transrektaler Ultraschallsonographie gemessen und zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Reduktion. Lediglich der Harnfluss verbesserte sich in der Finasteridgruppe geringgradig.⁴

Nach Absetzen von Finasterid vergrößerte sich in allen Studien die Prostata erneut und die entsprechenden Beschwerden traten wieder auf.³

Unerwünschte Wirkungen

Vier bis sechs Prozent der aktiv Behandelten klagen über verminderte Libido, Impotenz oder ein verringertes Ejakulationsvolumen,² obwohl Finasterid keine Affinität zu den Androgen-Rezeptoren aufweist. Andere unerwünschte Wirkungen wie Bauchbeschwerden, Exantheme u.a. waren sehr selten und nicht häufiger als unter Placebo. Obwohl einige Männer schon während drei Jahren Finasterid eingenommen haben, ist die Langzeitverträglichkeit nicht gesichert.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind bisher keine bekannt und Finasterid scheint auch mit dem Zytochrom-P450-System in der Leber nicht zu interferieren.

Prostata-spezifisches Antigen (PSA): Finasterid vermindert die Plasmakonzentration des Prostata-spezifischen Antigens. Dieser ohnehin mit einem niedrigen positiven Vorhersagewert behaftete Tumormarker kann deshalb nicht als Suchtest für ein Prostatakarzinom eingesetzt werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Finasterid (Proscar®) ist als Tabletten zu 5 mg erhältlich. Das Medikament ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Es wird empfohlen, täglich eine Tablette einzunehmen.

Infektionen, Strikturen, Blasenhypotonie, Prostatakarzinom, Medikamente u.a. können ebenfalls obstruktive oder irritative Symptome verursachen und sollen vor einer Behandlung mit Finasterid ausgeschlossen werden.

Finasterid soll weder Frauen noch Kindern verabreicht werden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollten nicht mit Finasterid-Tabletten oder Sperma von behandelten Männern in Kontakt kommen.

Eine Behandlung mit 5 mg Finasterid während einem Jahr kostet etwa 1100 Franken. Medikamentöse Alternativen mit vergleichbarem Nutzen sind nicht bekannt.

Kommentar

Die meisten verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung der Prostatahyperplasie sind in ihrer Wirkung nicht belegt und zum Teil mit erheblichen unerwünschten Wirkungen behaftet.⁵ Mit Finasterid steht erstmals eine Substanz zur Verfügung, die ohne schwerwiegende Nebenwirkungen eine Verkleinerung des Prostatavolumens sowie eine Verbesserung der Harnflussrate bewirkt. Leider ist die Zahl der Männer mit relevanter Besserung mit 30% recht bescheiden. Eine Verminderung der Restharmmenge wird nicht erreicht. Mit transurethraler Resektion, Laserinzision oder Mikrowellenthermotherapie hingegen wird eine Verbesserung der Harnflussraten um 50 bis 100% und eine Verminderung des Restharns um bis zu 90% erzielt.⁶

Etliche Fragen stehen noch offen: Die Risiken einer Langzeitverabreichung sind nicht bekannt. Ob sich durch eine Finasteridbehandlung auf die Länge ein operatives Vorgehen vermeiden lässt, muss zuerst noch dokumentiert werden. Die Resultate von Vergleichsstudien mit Alpha-Blockern wie Prazosin (Minipress®), die den Sphinktertonus reduzieren, stehen noch aus. Auch fehlen bisher adäquate Kosten-Nutzen-Analysen.

Welche Patienten sollen nun mit Finasterid behandelt werden? Für eine präventive Behandlung oder für Männer mit leichten Symptomen ist Finasterid nicht indiziert. In diesen Fällen empfiehlt sich eine expektative Haltung («watchful waiting»). Für eine Therapie kommen am ehesten einzelne gut ausgewählte und urologisch abgeklärte Patienten in Frage, die sich trotz erheblicher Symptome keiner Operation unterziehen wollen oder können.

Literatur

- 1 Carlin JR et al. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem 1992; 20: 148-55
- 2 Gormley GJ et al. N Engl J Med 1992; 327: 1185-91
- 3 Ellenberger B. Can Med Assoc J 1993; 148: 543-7
- 4 Kirby RS et al. Br J Urol 1992; 70: 65-72
- 5 Passweg J. pharma-kritik 1986; 8: 65-8
- 6 Ogden CW et al. Lancet 1993; 341: 14-7

Pharma-Industrie: quo vadis?

Der pharmazeutischen Industrie geht es gut, sehr gut sogar. Sicher gibt es in dem weltweiten Kräftespiel, dem die Grossen der Industrie ausgesetzt sind, immer wieder punktuell Rückschläge. Staatliche Eingriffe sind gefürchtet: in Deutschland sind deshalb die Verkaufszahlen in den ersten Monaten dieses Jahres um rund 20% kleiner als im letzten Jahr.

Dies ändert aber grundsätzlich nichts an der Tatsache, dass die Pharma-Industrie auf Jahre hinaus mit einem sicheren Wachstum rechnen kann. Dies beruht nicht nur auf dem sich ständig vergrössernden Heer alter Menschen, sondern ganz wesentlich auch auf den erfolversprechenden neuen Arzneimitteln, die sich zurzeit noch in der Forschungs-Pipeline befinden.

Dass für die Pharma-Industrie nicht ganz die gleichen Regeln gelten wie für andere Industriebranchen und insbesondere ein wesentlich strengerer ethischer Massstab angelegt werden muss, braucht hier nicht weiter erläutert zu werden. Ist diese dynamische, zukunftsorientierte Industrie in der Lage, der heiklen Balance zwischen den Bedürfnissen kranker Menschen, den legitimen Ansprüchen der Belegschaft und den Aktionärsinteressen gerecht zu werden? Die Frage kann wohl zu einem grossen Teil bejaht werden.

Ich sehe aber noch verschiedene Bereiche, wo Verbesserungen vordringlich wären. Ich bin auch sicher, dass sich ein Überborden staatlicher Eingriffe nur dann vermeiden lässt, wenn die Industrie selbst rechtzeitig ihr Verhalten ändert.

Geheimnistuerei

Ein für die kranken Menschen und die Ärzte gleichermaßen störendes Problem ist die völlig überflüssige Geheimnistuerei der Pharma-Industrie. Dieser Missstand, den ich schon wiederholt angeprangert habe, scheint aus der Zeit der Wunderheiler und Quacksalber zu stammen. Natürlich habe ich Verständnis dafür, dass ein mit beträchtlichem finanziellem Aufwand entwickeltes neues Arzneimittel vor plumper Nachahmung geschützt werden muss.

Andererseits ist doch festzuhalten, dass Information über erwünschte und unerwünschte Wirkungen eines Medikamentes niemals «vertraulichen» Charakter haben darf, wenn dieses Medikament ärztlich verschrieben werden kann. Dies bedeutet unter anderem, dass die Dokumente zu *allen* klinischen Studien in geeigneter Form jedem Arzt,

der das Medikament verschreiben will, zur Verfügung stehen sollten. Es geht nicht an, dass uns die Industrie eine Selektion «vorteilhafter» Studienresultate präsentiert und weniger gute Ergebnisse diskret verschweigt. Es genügt auch nicht, wenn die Arzneimittelbehörde Einsicht in alle Unterlagen bekommt. Die Zeiten des blinden Vertrauens in Autoritäten sind vorbei. Weshalb eine wissenschaftlich orientierte Firma am Ende des 20. Jahrhunderts die Offenlegung aller klinischen Daten fürchten oder wieso sich diese Transparenz negativ auswirken sollte, ist mir unverständlich.

In der Schweiz werden auch die *Verkaufszahlen* der Medikamente als Geheimnis gehütet. Diese Art von Information ist in vielen Ländern, so zum Beispiel in Deutschland, ohne weiteres erhältlich. Verkaufszahlen sind besonders im Zusammenhang mit der Analyse unerwünschter Wirkungen und deren vergleichenden Beurteilung von Bedeutung. Ich bin zwar nicht der Meinung, die Kenntnis der Schweizer Verkaufszahlen würde schlagartig alle Nebel um die Nebenwirkungsinzidenz auflösen. Nützlich wäre es dennoch, wenn man z.B. bei der Abschätzung der Risiken eines Benzodiazepins auch wüsste, wie häufig die Substanz verschrieben wird. Auch in bezug auf die Verkaufszahlen ist es schleierhaft, welcher Nachteil der Industrie aus dem Bekanntwerden dieser Daten erwachsen könnte.

Studien-Unordnung

Beträchtliche Mängel bestehen sodann im Bereich der klinischen Studien neuer, noch nicht offiziell zugelassener Medikamente.

Man muss nicht zu den Eingeweihten gehören um zu wissen, dass in der Schweiz immer noch gelegentlich Studien durchgeführt werden, die *nicht* von einem unabhängigen Gremium («Ethikkommission») begutachtet worden sind. Ethikkommissionen haben die Funktion, kranke Menschen (oder auch gesunde Probanden) vor unsinnigen oder gefährlichen Studien zu schützen. Internationale Richtlinien (die sogenannte Deklaration von Helsinki) und Weisungen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften sind massgebend. Diese Regeln nützen aber nur, wenn sie auch angewandt werden. Es ist ganz klar, dass hier die einzelnen Firmen eine grosse Verantwortung tragen.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass wir in der Schweiz keine Stelle haben, die Auskunft geben könnte, wer wo welche Studie durchführt. Zwar hat unsere Arzneimittelbehörde (IKS) eine Arbeitsgruppe von Experten mit der Vorbereitung einer Registrierungsstelle beauftragt; es ist aber noch völlig offen, wann eine solche Stelle auch tatsächlich in Funktion treten kann. Bis dies der Fall sein wird, sollte die Industrie freiwillig Hand bieten, die in der Schweiz durchgeführten Studien einer geeigneten Zentrale (z.B. einer der Abteilungen für Klinische Pharmakologie unserer Universitäten) zu melden.

International sollte so rasch wie möglich erreicht werden, dass sämtliche Studien, die mit einer Substanz durchgeführt werden, eindeutig mit einer *seriellen Nummer* versehen werden. Ich halte es für sehr wichtig, dass sich *alle* Studien identifizieren lassen, solche, die zu Ende geführt wurden, aber auch solche, die vorzeitig abgebrochen wurden. Auch diese letzteren Studien können unter Umständen relevante Informationen vermitteln. Die Numerierung ist auch im Hinblick auf Publikationen notwendig. Sehr häufig werden Resultate einer Studie mehrfach veröffentlicht und zwar nicht selten in einer Art und Weise, dass man annehmen könnte, es handle sich um zwei unabhängige Studien. Wenn alle Studien mit ihrer Nummer bezeichnet würden, wären solche Doppelspurigkeiten offensichtlich.

Gewinnmaximierung

Auch ich bin der Meinung, dass der Pharma-Industrie genügend Geld zur Verfügung stehen muss, um Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter adäquat zu entlohnen und jetzt *und* in Zukunft gute Forschung betreiben zu können.

In den letzten Jahren hat sich dieser Industriezweig aber nicht gescheut, ganz offensichtlich auf Gewinnmaximierung hin zu arbeiten. Medikamente, die bei ihrer Einführung einen therapeutischen Fortschritt darstellen, werden oft zu horrenden Preisen verkauft. Sumatriptan (Imigran®) ist ein aktuelles Beispiel zu dieser Preispolitik. Später, wenn solche Arzneimittel reichlich verkauft werden und auch Alternativen vorhanden sind, werden die Preise aber nicht gesenkt. Dies zeigt zum Beispiel die Erfahrung mit den H2-Antagonisten.

Für ethisch sehr fragwürdig halte ich das Verhalten einer Herstellerfirma, die mitteilt, ihr Medikament sei «noch nicht» kassenzulässig, in vielen Fällen würden die Kosten jedoch von einer Zusatzversicherung übernommen. Finasterid (Proscar®) ist ein Beispiel zu diesem Vorgehen. Es ist nicht anzunehmen, dass eine Korrelation zwischen Prostatahyperplasie und dem Abschluss einer Zusatzversicherung besteht.

Auch die Preise von Medikamenten, die schon länger eingeführt sind, scheinen in der Schweiz unter Heimatschutz zu stehen (auch dann, wenn sie gar nicht in der Schweiz hergestellt werden). So wirkt es eben stossend, wenn z.B. das Amoxicillin-Originalpräparat (Clamoxyl®) in unserem nördlichen Nachbarland zu rund 45% des Schweizer Preises erhältlich ist. Seit in Deutschland die Festbeträge eingeführt wurden, sind dort zahlreiche Originalpräparate viel billiger als in der Schweiz.

Der internationale Vergleich bringt mich immer wieder zum Staunen. Wieso verkauft eine Schweizer Firma ihren ACE-Hemmer Benazepril (Cibacen®) in den USA deutlich billiger als hier und erst noch mit der Garantie eines über Jahre gleichbleibenden Preises? Ist es denn nicht so, dass eine solche Politik die staatlichen Eingriffe geradezu provoziert? Ich bin jedenfalls davon überzeugt, dass die

Pharma-Industrie vom Image einer «gewinnmaximierenden» Branche wegkommen sollte.

Etzel Gysling

INFO-PHARMA: Ihre Solidarität ist gefragt

Unser Informationszentrum info-pharma entspricht offensichtlich einem Bedürfnis. Viele Kolleginnen und Kollegen schätzen den unabhängigen Charakter des Zentrums, das nicht als Nebenwirkungszentrale funktioniert, sondern als konsiliarisch tätige Stelle die verschiedensten Fragen der Pharmakotherapie bearbeitet. Im letzten Jahr hat das Zentrum über 200 Anfragen beantwortet. Gelegentlich ist die Antwort schnell gefunden; in einzelnen Fällen hat die Beantwortung einer komplexen Frage jedoch mehrere Arbeitstage der Assistentin oder des Assistenten in Anspruch genommen.

Die dafür notwendige Teilzeitstelle und die entsprechenden elektronischen Hilfsmittel kosten viel Geld. Seit das Informationszentrum existiert, hat pharmakritik nicht nur die Infrastruktur geliefert, sondern auch etwa 80% der zusätzlichen Kosten aus den Abonnementseinnahmen finanziert. Die Mittel sind aber knapper denn je. Um die weitere Aktivität des Zentrums zu sichern, sind wir daher auf Ihre Hilfe angewiesen. Ein Einzahlungsschein für Ihren freiwilligen Beitrag liegt bei.

CHECK-UP

Das inseratefreie Blatt mit aktuellen Berichten zu Gesundheit und Medizin eignet sich auch für Leute vom Fach und ihre Angehörigen.

Bis Ende Juni 1993 läuft unsere Aktion, die allen, die neu check-up abonnieren, das erste Jahr zum Preis von Fr. 22.50 offeriert! Eine entsprechende Bestellkarte liegt ebenfalls bei.

pharma-kritik

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

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten 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.