

Jahrgang 14 Nr. 9 14. Mai 1992

Pamidronat (M. Keller)..... 33

Ein Bisphosphonat, das sich durch hohe Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer bei tumorinduzierter Hyperkalzämie auszeichnet. Andere mögliche Indikationen (osteolytische Metastasen, Morbus Paget, Osteoporose) sind vorläufig noch zu wenig dokumentiert.

Acarbose (M. Beutler) 35

Mit Acarbose werden intestinale Glukosidasen gehemmt, was zu einer Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte führt. Das Medikament ist aber nicht genügend aktiv, um zum Beispiel Sulfonylharnstoffe zu ersetzen. Es verursacht oft störende Bauchbeschwerden (Meteorismus, Flatulenz).

Synopsis

Pamidronat

M. Keller

Pamidronat (Aredia®) wird zur intravenösen Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Pamidronat (Dinatrium-Pamidronat, Amino-Hydroxypropyliden-Diphosphonat, APD) ist ein synthetisches Analogon von Pyrophosphat und gehört zur Medikamentengruppe der *Bisphosphonate*. Diese Arzneimittel besitzen eine hohe Affinität zu Hydroxyapatitkristallen, werden nach intravenöser Verabreichung weitgehend vom Skelett aufgenommen und sind biologisch stabiler als Pyrophosphat, das von Gewebephosphatasen leicht hydrolysiert wird.

Pamidronat *hemmt den Knochenabbau stärker* als Clodronat (Bonefos®, Ostac®) oder Etidronat (Didronel®). Der genaue Wirkungsmechanismus ist zur Zeit noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass dabei eine Hemmung der Osteoklasten eine wichtige Rolle spielt.¹

Pharmakokinetik

Da bis vor kurzem keine geeignete Messmethode zur Verfügung stand, sind nur wenig Daten zur Pharmakokinetik beim Menschen vorhanden. Wie andere Bisphosphonate wird Pamidronat nach *oral*er Gabe nur in geringer Menge (etwa 1%) resorbiert. Von einer *intravenös* verab-

reichten Dosis werden ungefähr 50% im Skelett akkumuliert; das an den Knochen gebundene Pamidronat bleibt bis zum Knochenumbau im Körper. Der nicht-aufgenommene Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden; die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2,5 Stunden.²

Klinische Studien

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Eine tumorinduzierte Hyperkalzämie stellt bisher die wichtigste Indikation von Pamidronat dar. Der grössere Teil der entsprechenden Studien ist allerdings klein und unkontrolliert.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie bei 65 Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie wurde Pamidronat *mit Etidronat verglichen*. In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr Plasma-Kalziumwerte von mindestens 2,9 mmol/l aufwiesen. Eine einmalige Pamidronat-Infusion (60 mg über 24 Stunden) führte bei 21 von 30 Patienten innerhalb einer Woche zur Normalisierung der Kalziumspiegel (Werte unter 2,6 mmol/l). Im Gegensatz dazu bewirkte Etidronat (Infusionen zu 7,5 mg/kg, an drei Tagen je über zwei Stunden) nach der gleichen Zeit lediglich bei 14 von 34 Patienten eine Senkung der Kalziumspiegel unter 2,6 mmol/l.³

In einer offenen, aber randomisierten Studie bei 39 Personen mit tumorinduzierter Hyperkalzämie wurde Pamidronat mit *Plicamycin* (Mithramycin, Mithracin®) und einer *Kombination* von *Kortikosteroiden* und *Calcitonin* (z.B. Miacalcic®) verglichen. Unter Pamidronat kam es erst nach zwei Tagen zu einem Rückgang der Hyperkalzämie,

dafür war dieser nach sechs und neun Tagen signifikant *deutlicher* als bei den beiden anderen Gruppen.⁴

Die Überlegenheit von Pamidronat gegenüber Plicamycin wurde in einer weiteren Untersuchung bestätigt: 48 Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie erhielten eine Infusion mit Pamidronat (60 mg während 24 Stunden) *oder* mit Plicamycin (20 µg/kg Körpergewicht während 30 Minuten). Nach sechs Tagen wiesen unter Pamidronat signifikant mehr Patienten normale Kalziumspiegel auf unter Plicamycin. Die Normokalzämie blieb zudem nach Pamidronat länger bestehen.⁵

Bei 40 Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie wurde die Wirksamkeit einer Kurzzeit-Therapie mit Pamidronat in *verschiedenen Dosierungen* untersucht. Vier Gruppen von je zehn Patienten wurden mit je 30, 45, 60 oder 90 mg Pamidronat behandelt. Die Kalziumwerte sanken einen Tag nach der Pamidronat-Infusion bei allen 40 Patienten und normalisierten sich bei fast allen Patienten innerhalb von vier bis neun Tagen. Kleinere Dosen (30 oder 45 mg) senkten die Kalziumspiegel nicht immer genügend. Auch wurde bei mehr als 50% der Patienten, die mit 30 oder 45 mg behandelt worden waren, innerhalb von ein bis zwei Monaten ein erneuter Anstieg der Kalziumspiegel beobachtet. Im Gegensatz dazu traten nach höheren Pamidronat-Dosen erneute Hyperkalzämien nicht vor Ablauf von zwei Monaten auf.⁶

Die *klinischen Symptome* der Hyperkalzämie (Polyurie, Polydipsie, Brechreiz und Erbrechen, Appetitlosigkeit usw.) werden im allgemeinen von Pamidronat ebenso gut oder besser als durch die Vergleichssubstanzen gelindert.^{2,3,7} Viele Patienten haben aber auch nach der Behandlung noch Knochenschmerzen.^{3,7} Die Wirksamkeit von Pamidronat ist unabhängig von der Art des Tumors, der die Hyperkalzämie auslöst. Das Präparat hat keinen Einfluss auf die Mortalität der Kranken.

Andere Indikationen

Pamidronat ist ausserdem bei verschiedenen Zuständen, die mit verstärktem Knochenabbau einhergehen, verwendet worden.² Obwohl es sich in den meisten Fällen nicht um kontrollierte Studien handelt, lassen die vorliegenden Untersuchungen einen erweiterten Nutzbereich von Pamidronat vermuten.

Bei *osteolytischen Metastasen* (z.B. eines Mammakarzinoms) hat Pamidronat sowohl intravenös als auch oral zur Abnahme von Knochenschmerzen geführt. Symptomatische Besserungen hat das Medikament auch bei Morbus Paget und bei primärem Hyperparathyreoidismus erbracht. Interessant erscheint auch eine mögliche Anwendung bei Osteoporose.

Unerwünschte Wirkungen

Anlässlich der ersten Anwendung verursacht Pamidronat bei 10 bis 20% der Behandelten einen vorübergehenden Temperaturanstieg von 1 bis 2°C. Dieser tritt innerhalb der

ersten 48-72 Stunden auf, verläuft in der Regel asymptomatisch, verschwindet spontan und ist oft begleitet von einer vorübergehenden Leukopenie.

Gelegentlich kommt es an der Injektionsstelle zu einer Thrombophlebitis. Im weiteren ist zu Beginn einer Behandlung ein vorübergehender Muskelrigor beobachtet worden.² Vereinzelt kann das Medikament eine zu starke Senkung des Kalziumspiegels hervorrufen. Über mögliche Spätschäden einer langfristigen Pamidronat-Therapie nicht-maligner Erkrankungen herrscht noch keine Klarheit.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Pamidronat (Aredia®) ist in Form von 5-ml-Ampullen zu 15 mg erhältlich. Das Präparat ist im Kühlschrank aufzubewahren und muss nach Verdünnung in einer – nicht kalziumhaltigen – Infusionslösung sofort verabreicht werden. Pamidronat gehört zur Schwangerschaftskategorie C und sollte mangels Erfahrung in der Stillzeit nicht verwendet werden.

Die Dosierung von Pamidronat richtet sich am besten nach dem Kalziumspiegel vor der Behandlung: Beträgt der Kalzium-Ausgangswert weniger als 3,0 mmol/l, so wird eine Gesamtdosis von 15 bis 30 mg Pamidronat empfohlen. Bei Kalzium-Ausgangswerten von 3,0 bis 3,5 mmol/l sollen 30 bis 60 mg und bei noch höheren Ausgangswerten 60 bis maximal 90 mg Pamidronat gegeben werden.⁶

Die Behandlung einer leichten Hyperkalzämie mit 30 mg Pamidronat kostet 190 Franken. Das Präparat ist zurzeit nicht kassenzulässig.

Kommentar

Bei Personen mit fortgeschrittener Tumorkrankheit kann eine Hyperkalzämie Ursache erheblicher Beschwerden sein. In solchen Fällen erscheint heute Pamidronat als ein Mittel der Wahl. Das Medikament zeichnet sich durch eine wirksame und lang anhaltende Senkung der Kalziumspiegel aus und verursacht – soweit heute bekannt – keine schweren unerwünschten Wirkungen. Es bestehen allerdings noch einige Wissenslücken (z.B. in bezug auf die Kinetik). Andere mögliche Indikationen von Pamidronat (z.B. die Osteoporose) sind noch ungenügend dokumentiert.

Literatur

- 1 Fleisch H. Drugs 1991; 42: 919-44
- 2 Fitton A, McTavish D. Drugs 1991; 41: 289-318
- 3 Gucalp R et al. J Clin Oncol 1992; 10: 134-42
- 4 Ralston SH et al. Lancet 1985; 2: 907-10
- 5 Thürlimann B et al. in: Osteoclast Inhibition in the Management of Malignancy-Related Bone Disorders (Abstract), Hamburg, Aug 1990; 8
- 6 Thiébaud D et al. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118: 77-81
- 7 Ralston SH et al. Ann Int Med 1990; 112: 499-504

Acarbose

M. Beutler

Acarbose (Glucobay®) wird bei Diabetes mellitus als Zusatztherapie zu Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Acarbose ist ein Pseudotetrasaccharid, das von Actinomyces-Arten produziert wird. Das Medikament hemmt kompetitiv und reversibel die intestinalen α -Glukosidasen, die am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Im Dünndarm des Menschen verzögert Acarbose dosisabhängig den Abbau von Kohlenhydraten zu resorbierbaren Monosacchariden (Glukose, Fruktose) und vermindert dadurch deren Resorptionsrate. Der eigentliche Resorptionsvorgang von Monosacchariden wird jedoch durch Acarbose nicht beeinflusst. Somit werden mit der Nahrung aufgenommene Monosaccharide unter Acarbosewirkung nicht verzögert resorbiert. Da die hydrolytische Aktivität der verschiedenen Glukosidasen inter- und intraindividuell erheblich schwanken kann, ist bei einer gegebenen Acarbosedosis je nach Individuum, Therapiedauer und Art der eingenommenen Kohlenhydrate mit einer unterschiedlichen Beeinflussung der Kohlenhydratresorption zu rechnen. Unvollständig abgebaute Kohlenhydrate werden im Dünndarm nicht resorbiert (Malabsorption), sondern im Dickdarm durch Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren und Gasen fermentiert. Die Fermentationsprodukte können resorbiert und vom Körper energetisch verwertet werden. Bei gesunden Probanden reduziert Acarbose den Blutzuckeranstieg nach einer Testmahlzeit.¹

Pharmakokinetik

Nur 1 bis 2% einer oralen Acarbosedosis werden unverändert resorbiert. Nach der Resorption wird Acarbose kaum metabolisiert. Im Darm hingegen werden durch Verdauungsenzyme und Darmbakterien Stoffwechselprodukte gebildet. Rund ein Drittel einer oralen Dosis werden in metabolisierter Form ins Blut aufgenommen. Resorbierte Acarbose und ihre Abbauprodukte werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Nach Angaben des Herstellers ergeben sich aus den klinischen Studien keine Hinweise für eine Akkumulation von Acarbose und ihrer Abbauprodukte bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Klinische Studien

Typ-II-Diabetes

In einer Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Acarbose (3mal täglich 100 mg) gegenüber Placebo bei 94

Diabetikern über 24 Wochen geprüft. Es handelte sich um Personen, die mit Diät unzureichend einstellbar waren und bisher noch keine oralen Antidiabetika erhalten hatten. In Abständen von 4 Wochen wurden Blutzuckerwerte nüchtern und nach einer Probemahlzeit (400 kcal, 50% Kohlenhydrate) sowie glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), C-Peptid, Plasmainsulin und Triglyzeride untersucht. Bei den Patienten der Acarbose-Gruppe ergab sich eine signifikante Abnahme der postprandialen Glukosewerte (bis zu 5 Stunden nach der Mahlzeit): so lagen die mittleren Blutzuckerwerte (eine Stunde nach dem Essen) vor der Behandlung bei 14,5 mmol/l (261 mg%), unter Acarbose jedoch nur noch bei 10,5 mmol/l (189 mg%). In der Placebogruppe sanken dagegen die postprandialen Glukosewerte nur wenig. Auf den Nüchternblutzucker wirkte Acarbose kaum besser als Placebo. Die HbA_{1c}-Werte sanken unter Acarbose leicht (von 9,3 auf 8,7%), während es unter Placebo zu keiner Änderung kam. Unter Acarbose liess sich ferner eine Abnahme der postprandialen Plasmainsulin- und Triglyzeridwerte beobachten.²

Weitere Studien wurden zum Teil offen und vorwiegend mit kleinen Patientenzahlen durchgeführt. Häufig fehlen Angaben zu Diätvorschriften und -schulung, adäquate Studien-Vorphasen («Run-in») oder die statistische Auswertung. Acarbose ist bei Personen mit sehr verschieden stark ausgeprägtem Diabetes eingesetzt worden (von Patienten, die mit Diät allein behandelt werden konnten bis zu solchen, die orale Antidiabetika oder Insulin benötigten). Im ganzen ergaben diese Studien ein ähnliches Resultat wie die oben beschriebene Studie: überwiegend fand sich eine mehr oder weniger deutliche Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte und eine geringere Glukoseausscheidung im Urin.^{1,3-5} Eine vorteilhafte Wirkung auf den Nüchternblutzucker oder auf HbA_{1c} bzw. HbA_{1c} und die Blutlipide liess sich nur in einzelnen Untersuchungen zeigen.^{1,3} Die Insulinplasmawerte und das Körpergewicht veränderten sich in den meisten Studien nicht.^{6,7}

Acarbose ist auch mit anderen Diabetestherapien, besonders mit Glibenclamid (Daonil® u.a.) verglichen worden. In einer offenen Studie (ohne «Run-in» und ohne Placebogruppe) senkten Acarbose und Glibenclamid gleichermaßen die erhöhten Blutzuckerwerte (nüchtern und postprandial) sowie die HbA_{1c}-Werte auf akzeptable Niveaus.⁸ In einer Doppelblindstudie vermochte hingegen Acarbose die Wirkung von Sulfonylharnstoffen nicht zu ersetzen. Bei 29 Patienten wurde die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen gestoppt und nach einem behandlungsfreien Intervall von 8 Wochen während 16 Wochen durch Acarbose oder Placebo ersetzt. Die Acarbose-Dosis wurde von 150 mg/Tag allmählich bis auf 500 mg/Tag gesteigert. Nach der 16wöchigen Acarbose-therapie lagen die (zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessenen) Blutglukosewerte um 50%, die HbA_{1c}-Werte um 18% höher als während der Sulfonylharnstoffbehandlung. Acarbose und Placebo unterschieden sich in ihrer Wirkung nicht signifikant voneinander.⁹ Mit Biguaniden ist Acarbose nur in wenigen, kleinen Studien verglichen worden; der relative Nutzen der beiden Therapien lässt sich deshalb nicht abschätzen.

Ob es möglich ist, die Dosis eines oralen Antidiabetikums unter Acarbose-therapie zu senken, und wie sich Acarbose mit dem Ballaststoff Guar oder mit konsequenter Diabetesdiät vergleicht, ist bisher nicht genau geprüft worden.

Typ-I-Diabetes

Bei Typ-I-Diabetikern sind mit Acarbose nur wenige, kleine und verhältnismässig kurze kontrollierte Studien durchgeführt worden. Meistens führte die Acarbose-Verabreichung zu einer Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte und zu reduzierter Glukoseausscheidung im Urin. In den Studien, die eine Änderung der Insulindosierung erlaubten, ergab sich zum Teil ein geringerer Insulin-Tagesbedarf; die Zahl der Injektionen konnte dagegen nicht reduziert werden. Dass Acarbose nächtliche Hypoglykämien verhindern könnte, ist aufgrund der publizierten Daten nicht erwiesen.¹

Unerwünschte Wirkungen

Als Folge der Kohlenhydratfermentation im Dickdarm treten unter Acarbose bei sehr vielen Patienten Meteorismus und Flatulenz, seltener auch Durchfall und Bauchschmerzen auf. Mehr als 50% der Behandelten klagen über Flatulenz; rund 5% der Behandlungen sind wegen gastrointestinalen Beschwerden abgebrochen worden. Mit der Zeit und mit verbesserter Diätdisziplin (Vermeiden von Saccharose) sollen diese Beschwerden abnehmen. Seltener (in weniger als 5%) wird über Übelkeit, Verstopfung oder Kopfschmerzen berichtet. Hypoglykämien scheinen kaum häufiger als unter Placebo vorzukommen. Wiederholt wurde ein ungeklärter, reversibler Anstieg der Transaminasen beobachtet; in einigen Studien waren rund 5% der Patienten davon betroffen.^{1,10} Unter Acarbose kann der Eisen-Plasmaspiegel auf pathologische Werte abfallen.¹

Interaktionen: Darmadsorbentien (Kohle, Antazida, Colestyramin (Quantalan®) und Verdauungsenzyme können die Wirkung von Acarbose vermindern. Rohrzucker kann zu vermehrten Darmbeschwerden führen. Zur schnellen Behandlung von Hypoglykämien ist Glukose zu verwenden, da Acarbose die Spaltung von Saccharose hemmt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Acarbose (Glucobay®) ist als Tabletten zu 100 mg erhältlich. Die Anfangsdosis beträgt üblicherweise 3mal täglich 50 mg; nach 1 bis 2 Wochen kann auf die durchschnittliche Tagesdosis von 300 mg, verteilt auf die 3 Hauptmahlzeiten, übergegangen werden. Eine Dosissteigerung bis auf 600 mg/Tag ist möglich. Die Tabletten sollen unzerkaut mit Flüssigkeit *unmittelbar vor den Mahlzeiten* geschluckt oder mit dem ersten Bissen der Mahlzeit zerkaut werden.

Acarbose soll individuell so dosiert werden, dass möglichst wenig gastrointestinale Beschwerden auftreten. Bei stark störenden Beschwerden wird empfohlen, die Diät zu überprüfen und eventuell die Dosis zu reduzieren.

Falls die Patienten zu bestimmten Tageszeiten zu niedrigen Blutzuckerwerten neigen, kann die entsprechende Dosis weggelassen werden. Da die Verträglichkeit bei Personen unter 18 Jahren sowie bei schwangeren und stillenden

Frauen nicht genügend gesichert ist, sollen diese keine Acarbose erhalten. Das Medikament soll in der Regel auch vermieden werden bei Personen mit chronischen Verdauungs- und Resorptionsstörungen und bei Zuständen, die sich durch vermehrte Gasbildung im Darm verschlechtern können (z.B. Roemheld-Syndrom, grössere Hernien).

Das Medikament ist zurzeit nicht kassenzulässig. Bei einer Tagesdosis von 300 mg kostet eine Acarbosebehandlung Fr. 51.20 pro Monat. Zum Vergleich: Mit dem preisgünstigsten Glibenclamid-Präparat kostet eine Behandlung (Tagesdosis: 7,5 mg der mikronisierten Wirksubstanz) weniger als 15 Franken monatlich.

Kommentar

Gesicherte Wirkungen von Acarbose sind die mehr oder weniger deutliche Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels und eine Reduktion der Glukoseausscheidung im Urin. Die praktische Bedeutung anderer, weniger konstanter Effekte (z.B. Auswirkungen auf den Nüchternblutzucker und auf das glykosylierte Hämoglobin) ist nicht geklärt. Demgegenüber stehen häufige, subjektiv oft recht störende gastrointestinale Nebenwirkungen.

Obschon Acarbose seit rund zehn Jahren klinisch geprüft wird, sind einzelne wichtige Fragen noch offen: Sind die resorbierten Stoffwechselprodukte von Acarbose wirklich unbedenklich? Ist nicht mit Langzeitfolgen der medikamentös induzierten Malabsorption zu rechnen? Nach den Angaben der Herstellerfirma sind die Toxizitätsfragen durch Langzeit-Tierversuche ausgeräumt. Diese Meinung wird aber zum Beispiel von den amerikanischen Arzneimittelbehörden nicht geteilt: das Medikament wurde in den USA nicht zugelassen. Angesichts des wahrscheinlich bescheidenen Nutzens kommen den störenden Nebenwirkungen und allfälligen Langzeitauswirkungen erhöhtes Gewicht zu. Offensichtlich eignet sich Acarbose nicht als Ersatz für Sulfonylharnstoff-Antidiabetika. Ob dem Medikament tatsächlich ein Platz in der Diabetesbehandlung zukommt, sollte in weiteren Langzeitstudien dokumentiert werden.

Literatur

- 1 Clissold SP, Edwards C. Drugs 1988; 35: 214-43
- 2 Hanefeld M et al. Diabetes Care 1991; 14: 732-7
- 3 Willms B. Akt Endokrin Stoffw 1992; 13: 51-6
- 4 Rosak C. Diab Nutr Metab 1990; 3 (Suppl 1): 59-62
- 5 Petzold R et al. Akt Endokrin 1981; 2: 178-83
- 6 Sachse G. Akt Endokrin Stoffw 1989; 10: 157-61
- 7 Hanefeld M et al. Diab Nutr Metab 1990; 3 (Suppl 1): 51-7
- 8 Hoffmann J. Münch Med Wochenschr 1990; 132: 49-51
- 9 Buchanan DR et al. Eur J Clin Pharmacol 1988; 34: 51-3
- 10 Caspary WF. Inn Med 1991; 18: 113-7

pharma-kritik

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

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.