

Jahrgang 32

Nummer 14/2010

Bazedoxifen (UP. Masche)	53
Ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der bei Osteoporose ähnlich wirksam ist wie Raloxifen. Bisphosphonate haben jedoch eine bessere frakturverhütende Wirkung.	
Buprenorphin-Hautpflaster kritisch beurteilt	55
Zink: eine Hilfe gegen Erkältungen?	55
Vorsicht mit Methylphenidat	56

Synopsis

Bazedoxifen

UP. Masche

Bazedoxifen (Conbriza[®]) wird zur Vorbeugung und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Bazedoxifen gehört zu den *selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)*. Diese Substanzen besitzen im Gegensatz zu den Östrogenen kein Steroidgerüst, vermögen sich aber aufgrund ihrer Tertiärstruktur an Östrogenrezeptoren festzusetzen – wobei sie in einigen Geweben als Agonisten, in anderen als Antagonisten eingreifen. Die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren waren bislang vertreten durch *Tamoxifen* (Nolvadex[®] u.a.) und *Toremifen* (Fareston[®]), die beim Mammakarzinom verwendet werden, sowie durch *Raloxifen* (Evista[®]), das sich wie Bazedoxifen bei Osteoporose einsetzen lässt.

Bazedoxifen bindet sich an beide im Körper vorkommenden Östrogenrezeptor-Typen (ER-alpha und ER-beta). Wie Raloxifen ahmt es im Knochen- und Fettgewebe die Östrogenwirkung nach, während es auf Brustdrüse und Endometrium ohne stimulierenden Effekt ist. Keinen Einfluss hat es auf klimakterische Beschwerden.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Bazedoxifen verstreichen ungefähr 2 Stunden, bis die maximale Plasmakonzentration erreicht ist. Einige Stunden später kann eine zweite Konzentrationspitze auftreten, die als Ausdruck eines enterohepatischen Kreislaufs angesehen wird. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 6%; in Kombination mit Nahrung steigt sie je nach Fettgehalt um 20 bis 70% (was aber keine klinische Konse-

quenzen erwarten lässt). Die Plasmaproteinbindung liegt über 96%. Bazedoxifen wird grösstenteils via Glukuronidierung metabolisiert und mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 30 Stunden. Bei eingeschränkter Leberfunktion nimmt die Exposition durchschnittlich um das Vierfache zu; bei Niereninsuffizienz ist dagegen nicht mit einer verzögerten Elimination zu rechnen.²

Klinische Studien

Unter den Studien, die für die aktuell gültige Indikation wesentlich sind, finden sich ein paar, die sich mit dem knochenabbauhemmenden Effekt befassen, sowie eine grosse, in der die frakturverhütende Wirkung untersucht worden ist. (Daneben gibt es Studien, in denen Bazedoxifen *zusammen mit konjugierten Östrogenen* verabreicht wurde – in der Absicht, Osteoporoseprophylaxe und Behandlung von klimakterischen Beschwerden zu vereinen, die Risiken der reinen Hormongabe zu minimieren und so die Indikation von Bazedoxifen dereinst zu erweitern.)

Von den Studien, in denen die *Bilanz auf die Knochendichte* geprüft wurde, zählte die grösste 1434 gesunde Frauen mit zurückliegender Menopause. Aufnahmekriterien waren eine erniedrigte Knochendichte an Lendenwirbelsäule oder Femur (T-Wert zwischen -1,0 und -2,5) oder sonstige Risikofaktoren für eine Osteoporose. Es wurden doppelblind fünf Gruppen gebildet, in denen Bazedoxifen (10, 20 oder 40 mg/Tag), Raloxifen (60 mg/Tag) oder Placebo verordnet wurde; alle Teilnehmerinnen erhielten 600 mg Calcium pro Tag. Nach zwei Jahren ergab die Bestimmung der Knochendichte mit allen drei Bazedoxifen-Dosen einen höheren Wert als mit Placebo: an der Lendenwirbelsäule betragen die Unterschiede 1,1% mit der niedrigen, 1,4% mit der mittleren und 1,5% mit der hohen Dosis, am Femur 1,3%, 1,8% und 1,6%. Verglichen mit Raloxifen war das Ergebnis indessen praktisch identisch.³

Der *Schutz gegen Frakturen* wurde bei 6847 postmenopausalen Frauen untersucht, die an einer Osteoporose litten

(mit einem T-Wert zwischen $-2,5$ und $-4,0$ oder mit einer bekannten Wirbelfraktur). Sie bekamen doppelblind Bazedoxifen (20 oder 40 mg/Tag), Raloxifen (60 mg/Tag) oder Placebo. Zusätzlich verabreichte man allen Calcium (1000 bis 1200 mg/Tag) und Vitamin D (400 bis 800 mg/Tag).

Nach der Kaplan-Meier-Methode wurde die Inzidenz von neuen Knochenbrüchen kumulativ über einen Zeitraum von drei Jahren errechnet: bei den *Wirbelfrakturen* betrug sie bei Bazedoxifen 2,3% mit der 20-mg- und 2,5% mit der 40-mg-Dosis, bei Raloxifen 2,3% und bei Placebo 4,1%; bei den *nicht-vertebralen Frakturen* waren es 5,7 bzw. 5,6% mit Bazedoxifen, 5,9% mit Raloxifen und 6,3% mit Placebo. Zwischen Bazedoxifen und Raloxifen fanden sich bei den Frakturraten keine Unterschiede; die Wirkung auf Knochen-dichte und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels (C-Telopeptide, Osteocalcin) war indessen bei Raloxifen ausgeprägter als bei Bazedoxifen.⁴

Mit einem verkleinerten Kollektiv wurde die Studie noch weitergeführt (die Raloxifen-Gruppe wurde im vierten Jahr weggelassen). Das Fünfjahresergebnis bestätigte die frakturverhütende Wirkung von Bazedoxifen im Vergleich zu Placebo.⁵

Mit ergänzenden Analysen bzw. Untersuchungen wurden *mögliche Folgen von Bazedoxifen an Brustdrüse und Uterus* beurteilt: Bei einem Teil der Frauen, die sich an der oben beschriebenen Frakturprophylaxe-Studie beteiligt hatten, waren *Mammographien* angefertigt worden. In einer retrospektiven Auswertung liess sich hinsichtlich der radiologischen Brustgewebedichte kein Unterschied zwischen Bazedoxifen und Placebo ermitteln.⁶

Bei 497 postmenopausalen Frauen wurden in einer Doppelblindstudie mit transvaginalen Sonographien Veränderungen der *Endometrium-Wanddicke* kontrolliert. Nach sechs Monaten bewegte sich deren Zunahme unter Bazedoxifen im selben Ausmass wie unter Placebo und war bei beiden deutlich geringer als unter einem Kombinationspräparat mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteron.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die angegeben wurden, waren Hitzewallungen, Vasodilatation, periphere Ödeme, Beinkrämpfe und Verstopfung. Auch Thrombosen der tiefen Beinvenen kamen mehr vor als unter Placebo. Bei den Laborwerten kann eine Hypertriglyzeridämie auftreten. Bei Raloxifen hatte man in einer grossen Studie ein erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle beobachtet⁸ – ob dies auch auf Bazedoxifen zutreffen könnte, lässt sich mangels entsprechender Daten nicht beantworten.

Interaktionen

Bislang sind keine relevanten Interaktionen mit Bazedoxifen beschrieben. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die eine hohe Eiweissbindung aufweisen (z.B. orale Antikoagulantien), werden als wenig wahrscheinlich eingestuft.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Bazedoxifen (Conbriza[®]) wird als Filmtabletten zu 20 mg angeboten, was der empfohlenen Tagesdosis entspricht. Es

ist zugelassen zur Vorbeugung und Behandlung einer Osteoporose bei Frauen nach der Menopause; bei einer präventiven Verabreichung muss der T-Wert unter $-1,0$ liegen. Bei thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte, bei Leberinsuffizienz sowie bei Frauen, die an einem Endometrium- oder Mammakarzinom erkrankt sind, sollte auf Bazedoxifen verzichtet werden. Im Tierversuch wurden schädigende Auswirkungen auf Feten festgestellt, weshalb das Mittel bei schwangeren Frauen kontraindiziert ist (wobei sich schwangere und stillende Frauen sowieso ausserhalb der Behandlungszielgruppe bewegen).

Bazedoxifen kostet monatlich 51.70 Franken; die Kassenpflicht beschränkt sich einstweilen auf die Behandlung bei manifester Osteoporose (T-Wert unter $-2,5$ oder Fraktur). Raloxifen (Evista[®]), das direkte Konkurrenzprodukt, ist mit 54.15 Franken eine Spur teurer. Bisphosphonate – als die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei Osteoporose – haben vergleichbare Preise, ausser wenn man ein Generikum von Alendronat (Original = Fosamax[®]) wählt, was im günstigsten Fall einen Betrag zwischen 20 und 25 Franken ergäbe.

Kommentar

Bazedoxifen wird uns als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator der dritten Generation vorgestellt. Solche Einreihungen lassen sich oft als zuverlässiger Hinweis verwenden, dass sich nicht viel anderes in den Vordergrund rücken lässt. Bazedoxifen ist grundsätzlich gleich einzuschätzen wie Raloxifen, indem es bei Osteoporose vor Wirbel-, jedoch nicht vor anderen Frakturen zu schützen vermag; beide Medikamente lassen somit, umfassend betrachtet, eine weniger gute frakturverhütende Wirkung erwarten als andere Osteoporosemittel. Auch sind keineswegs die Zweifel ausgeräumt, dass selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren nicht mit kardiovaskulären Risiken behaftet sind.

Wer nun hofft, man könne damit Bazedoxifen im Prinzip ad acta legen, wird sich vermutlich täuschen. Es wartet nämlich die Fixkombination von Bazedoxifen mit konjugierten Östrogenen (mit Aprela[®] kursiert auch schon ein Name), mit der die Diskussion um die postmenopausale Hormonsubstitution in eine neue Runde gehen und die deren Verfechtern Aufwind schenken wird.

Literatur

1. Gennari et al. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 1229-42
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000913/WC500033576.pdf
3. Miller PD et al. J Bone Miner Res 2008; 23: 525-35
4. Silverman SL et al. J Bone Miner Res 2008; 23: 1923-34
5. Silverman S et al. J Bone Miner Res 2009; 24 (Suppl 1): <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=2643ea2f-c4ab-4eb6-9798-09050bb21b6b>
6. Harvey JA et al. Menopause 2009; 16: 1193-6
7. Ronkin S et al. Obstet Gynecol 2005; 105: 1397-404
8. Barrett-Connor E et al. N Engl J Med 2006; 355: 125-37

Buprenorphin-Hautpflaster kritisch beurteilt

Der amerikanische «Medical Letter» berichtet im April 2011 über ein Buprenorphin-Hautpflaster, das neu in den USA zugelassen worden ist.¹ Im Gegensatz zu den in Europa erhältlichen Pflastern (Transec[®]), die für eine Applikationsdauer von vier Tagen konzipiert sind, werden in den USA Pflaster (Butrans[®]) angeboten, die während sieben Tagen auf der Haut belassen werden. Von Butrans[®] sind drei Dosisstärken erhältlich, die 5, 10 bzw. 20 mcg Buprenorphin pro Stunde freisetzen; das Präparat ist dazu bestimmt, mittelschwere bis schwere Schmerzen während längerer Zeit zu behandeln. Die mit diesen Präparaten erreichten Plasmaspiegel sollen zwischen 176 und 471 pg/ml betragen.² (Transec[®] weist dagegen eine wesentlich höhere Dosierung auf – 35 oder 52,5 oder 70 mcg/h – und erreicht schon mit der niedrigsten Dosierung maximale Plasmaspiegel von 320 pg/ml.)

Die Zulassung des Hautpflasters in den USA beruht auf vier bisher nicht publizierten Studien, von denen aber zwei keine Wirksamkeit des Pflasters nachweisen konnten. Die beiden anderen Studien wurden bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen durchgeführt: In der einen Studie wurden 1024 Personen zunächst offen mit dem Buprenorphin-Pflaster behandelt, die Dosis bis zu einem Maximum von 20 mcg/h austitriert und diejenigen mit einer befriedigenden Analgesie (n=539) nach spätestens 4 Wochen in einen Doppelblindvergleich zwischen der individuell wirksamen Buprenorphin-Dosis und Placebo aufgenommen. Am Studienende (nach weiteren 12 Wochen) ergab sich eine überlegene schmerzlindernde Wirkung von Butrans[®] gegenüber Placebo. In der anderen, ähnlich grossen Studie konnte eine bessere Wirkung des Pflasters mit 20 mcg/h gegenüber dem Pflaster mit 5 mcg/h gezeigt werden. Einige andere, allerdings wesentlich kleinere Studien bei Personen mit Rückenschmerzen oder Arthrose ergaben ebenfalls eine Wirksamkeit des neuen Pflasters.

In der Butrans[®]-Packungsbeilage wird ausdrücklich davon abgeraten, eine Dosis über 20 mcg/h zu verwenden, da höhere Dosen (gemäss einer Studie bei Gesunden) mit dem Risiko einer QT-Verlängerung verbunden sind.² Im «Medical Letter» wird zudem hervorgehoben, dass das Präparat eine ungenügende Dosierungsflexibilität und schlechte Verträglichkeit aufweise. Dass es schwierig sein kann, bei einer Überdosis die atemdepressorische Wirkung zu antagonisieren, gilt als weiterer Nachteil.¹

Kommentar

Die erstaunlichen Unterschiede in der Beurteilung des «alten», höher dosierten Hautpflasters (in Europa) und des «neuen», relativ niedrig dosierten Pflasters (in den USA) lassen mich perplex. Wenn z.B. tatsächlich unter höheren Dosen ein relevantes Risiko von kardialen Arrhythmien existiert, so müsste doch besonders beim höher dosierten

Pflaster (in Europa) auf dieses Problem hingewiesen werden (was nicht der Fall ist). Überraschend fand ich auch die Tatsache, dass das neue Pflaster in den beiden grösseren Studien nur bei rund der Hälfte der Behandelten wirksam und verträglich war.² Ein Blick auf die neuere Literatur belehrt mich, dass verschiedene Autorinnen und Autoren zum Schluss gekommen sind, der Stellenwert von Buprenorphin-Hautpflastern als Schmerzmittel sei noch ungenügend dokumentiert.^{3,4} So ist es wohl gerechtfertigt, mit dem «Medical Letter» übereinstimmend festzuhalten, dass es bessere Schmerzmittel als Buprenorphin-Hautpflaster gibt.

Etzel Gysling

- 1 Anon. Med Lett Drug Ther 2011; 53: 31-2
- 2 Butrans-Packungsbeilage (USA, 2010): www.purduepharma.com/pi/prescription/ButransPI.pdf
- 3 Hans G, Robert D. J Pain Res 2009; 15: 117-34
- 4 Deandrea S et al. Ther Clin Manag 2009; 5: 707-18

Zink: eine Hilfe gegen Erkältungen?

Gewöhnliche Erkältungskrankheiten – am häufigsten hervorgerufen durch Rhinoviren – sind einer der häufigsten Gründe für Arztbesuche. Als Komplikationen können eine Mittelohrentzündung, eine Sinusitis oder eine Exazerbation einer Atemwegserkrankung ins Gewicht fallen. In über einem Drittel der Fälle wird ein Antibiotikum verschrieben. Zink, dem eine hemmende Wirkung auf die Replikation von Rhinoviren zugeschrieben wird, gehört zu den Substanzen, die man bei Erkältungskrankheiten geprüft hat; die Untersuchungen umfassten auch einige placebokontrollierte Doppelblindvergleiche, die man in einer kürzlich erschienenen Cochrane-Metaanalyse vereint hat.¹ Für diese Zusammenstellung wurden zum einen Studien ausgewählt, in denen Zink in therapeutischer Absicht verordnet worden war; als Bedingungen galten, dass die Behandlung innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten von Erkältungssymptomen begonnen worden war, mindestens 5 Tage gedauert hatte und dass während mindestens 6 Stunden pro Tag alle 1½ bis 2 Stunden eine Dosis eingenommen worden war (30 bis 190 mg/Tag). Zum andern wurden Untersuchungen berücksichtigt, die sich mit einer Prophylaxe befasst hatten, indem in der Erkältungssaison mindestens 5 Monate lang auf Zink (10 bis 15 mg/Tag) zurückgegriffen worden war. Als primäre Endpunkte der Metaanalyse wurden Dauer und Schweregrad der Symptome sowie die Inzidenz von Erkältungskrankheiten analysiert.

Mit der Einnahme von Zink wurden die Erkrankungsdauer um knapp einen Tag verkürzt und die Symptome im Vergleich zu Placebo um knapp 0,4 Punkte abgeschwächt (auf einer von 0 bis 3 reichenden Skala). Die prophylaktische Wirkung zeigte sich, indem unter Zink rund ein Drittel weniger Erkältungskrankheiten beobachtet wurden. Allerdings verursachte Zink mehr Nebenwirkungen als Placebo, insbesondere wurde signifikant häufiger über Übelkeit und unangenehmen Geschmack geklagt. Die Nebenwirkungen hin-

gen auch von der Verabreichungsform ab; so wurde Zink in Form von Tabletten oder Sirup besser vertragen als in Form von Lutschtabletten.

Kommentar

Neben anderen Mitteln, die bei Erkältungen propagiert werden, wie Vitamin C oder Echinacea scheint Zink eindeutig am besten zu nützen und verspricht nicht nur eine gewisse therapeutische, sondern auch eine prophylaktische Wirkung. Der Effekt ist indessen nicht enorm und in der Realität vermutlich noch geringer, als es das Ergebnis der Metaanalyse darlegt; denn wie in der Diskussion zur Metaanalyse eingeräumt wird, dürfte – zum Beispiel weil Zinkpräparate infolge ihres Geschmacks auffielen – nicht immer gewährleistet gewesen sein, dass die Studien strikt doppelblind gehalten werden konnten. Auch dass die Einnahme von Zink von subjektiv störenden Nebenwirkungen begleitet sein kann und die möglichen Auswirkungen einer längerfristigen Verwendung noch nicht genau erforscht sind, relativiert den Eindruck.

Urspeter Masche

1 Singh M, Das RR. Cochrane Database Syst Rev 2011; 2: CD001364

Vorsicht mit Methylphenidat

Die Zeitschrift «La Revue Prescrire» macht in ihrer Ausgabe vom April 2011 auf Richtlinien aufmerksam, die bereits im Jahr 2009 vom «Committee for Medicinal Products for Human Use» der europäischen Arzneimittelbehörde veröffentlicht wurden.¹ Gemäss diesen Richtlinien sollte die offizielle Arzneimittelinformation zu Methylphenidat (Ritalin® u.a.) in allen EU-Ländern bestimmte Warnhinweise enthalten. Diese Hinweise umfassen namentlich die folgenden Punkte:²

- Vor einer Behandlung mit Methylphenidat sollen Blutdruck und Herzfrequenz überprüft sowie eine Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Probleme erhoben werden. Sollten sich Probleme finden, soll zuerst eine fachärztliche (kardiologische) Klärung erfolgen.
- Während der Behandlung müssen Blutdruck und Herzfrequenz regelmässig überprüft und allfällige Probleme sogleich abgeklärt werden
- Da die Langzeitauswirkungen von Methylphenidat nicht genügend bekannt sind, soll die Methylphenidat-Behandlung bei langdauernder Therapie mindestens einmal jährlich unterbrochen werden, um über die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung entscheiden zu können.
- Auch die Körpergrösse und das Gewicht der Behandelten sollen während der Behandlung regelmässig überprüft werden.

In «La Revue Prescrire» wird festgestellt, dass in Frankreich die offizielle Information zu mehreren Methylphenidat-Präparaten diesen Richtlinien bis Anfang 2011 noch nicht angepasst wurden. In Frankreich haben die Verschreibungen von Methylphenidat von 2006 bis 2009 um rund 40% zugenommen. Demgegenüber hält «La Revue Prescri-

re» ausdrücklich fest, dass eine Methylphenidat-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen nur ausnahmsweise, als «ultima ratio» gerechtfertigt sei.

Kommentar

Dass Methylphenidat auch in der Schweiz wohl zu grosszügig verschrieben wird, haben wir in unserer Zeitschrift schon vor mehreren Jahren festgestellt.³

Wie steht es aber bei uns mit der offiziellen Fachinformation? Ein Blick auf die entsprechenden Texte zu den drei in der Schweiz verfügbaren Präparaten (Concerta®, Medikinet® und Ritalin®) ergibt ein disparates Bild. Dabei fällt auf, dass die in der EU empfohlenen Hinweise nur teilweise wiedergegeben werden. Noch auffälliger ist aber, dass die angebotene Information vom einen zum anderen Präparat erheblich abweicht, sowohl was den Inhalt als auch was die Darstellung (unter «Kontraindikationen» bzw. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») anbelangt. Es ist schlechterdings unverständlich, dass noch im Jahr 2011 zu ein und demselben Wirkstoff unterschiedliche Fachinformationen angeboten werden.

Etsel Gysling

1 Anon. Rev Prescr 2011; 31: 263

2 <http://ema-methylph.notlong.com/>

3 Kappeler T. pharma-kritik 2006; 28: 5-8

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, **speditiv** und **kostenlos**.

Info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 32 (2010): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.