

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10

Nr. 3

14. Februar 1988

Theophyllin-Retardpräparate (A.Frei, E. Gysling)	9
Asthma bronchiale – Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit – Plasmakonzentrationen – Einnahmefrequenz – Nächtliche Atemnot	
Minoxidil-Lösung (UP. Masche)	11
Hypertrichose – Haarausfall – Glatzenbildung – Alopecia androgenetica – Alopecia areata	

Update

Theophyllin-Retardpräparate

A.Frei und E. Gysling

In der Akutbehandlung von Asthma-Anfällen hat Theophyllin einen wichtigen, festen Platz. Viele Pneumologen beurteilen dagegen den Nutzen einer chronischen Theophyllin-Verabreichung bei obstruktiven Lungenkrankheiten recht zurückhaltend. Das Medikament verursacht häufig unerwünschte Wirkungen – von relativ harmlosen Magenbeschwerden bis zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen – und muss sorgfältig individuell dosiert werden, da grosse interindividuelle Unterschiede der Pharmakokinetik bestehen.¹

Bei *Asthma bronchiale* steht heute die Aerosoltherapie (Beta-Sympathikomimetika, nach Bedarf ergänzt durch Steroide oder Cromoglicinsäure) im Vordergrund.² Bei Patienten, die trotz dieser Behandlung noch symptomatisch sind, kann Theophyllin eingesetzt werden. Besonders für Asthmatiker mit nächtlichen Anfällen gilt das Medikament als sehr nützlich. Retardierte Präparate haben es leichter gemacht, den als therapeutisch wirksam und sicher betrachteten Plasmaspiegel von 10 bis 20 mg/l einzuhalten.

Ob sich der Einsatz von Theophyllin bei *chronischer Bronchitis* lohnt, ist dagegen nach wie vor nicht gesichert.³

Neue Präparate

Seit der 1982 in pharma-kritik veröffentlichten Theophyllin-Übersicht hat sich die Zahl der Theophyllin-Retard-

präparate verdoppelt. In Tabelle 1 sind die 1988 erhältlichen Präparate zusammengestellt. Eine wesentliche Änderung der zurückhaltenden Einstellung gegenüber einer Theophyllinbehandlung hat sich aus den neuen Präparaten nicht ergeben.

Ein Präparat (Unifyl® retard) soll sich für eine einmal tägliche Einnahme eignen (siehe unten). Für alle anderen wird empfohlen, das Medikament zweimal, eventuell dreimal täglich einzunehmen, um Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich zu gewährleisten. Da nur wenige vergleichende Studien ausgeführt worden sind, fällt es schwer, einem dieser Präparate den Vorzug zu geben. Sicher bestehen *Unterschiede im kinetischen Verhalten* verschiedener Präparate; vor einem unbedachten Präparatewechsel muss deshalb gewarnt werden.

Theophyllin einmal täglich?

Unifyl® retard soll «eine entscheidend vereinfachte, bedarfsangepasste» Therapie für Asthmapatienten darstellen. Dieser Aussage liegt die Überlegung zugrunde, dass Asthmatiker nachts und frühmorgens besonders häufig an Atemnot leiden. Wird Unifyl® einmal täglich, *am Abend*, eingenommen, so ergeben sich etwa 10 Stunden später maximale Plasmakonzentrationen. In einer Studie hat eine als Unifyl® verabreichte Theophyllin-Dosis von 800 mg morgendliche Plasmaspiegel von durchschnittlich 19,8 mg/l, also annähernd toxische Konzentrationen, erzeugt.⁴ Da Theophyllin in der Nacht langsamer resorbiert wird als am Tag,⁵ resultiert allerdings mit anderen Retardpräparaten in der Nacht eine ganz ähnliche Verzögerung der Konzentrationsspitzen im Plasma.⁴ Studien, bei denen Unifyl® und ein anderes Retardpräparat in gleich hoher Einmaldosis verglichen worden wären, liegen nicht vor.

Werden Retardpräparate nur einmal täglich eingenommen, so ergeben sich viel *stärkere Schwankungen der Plas-*

Tabelle 1: *Theophyllin-Retardpräparate*

Markennamen (Arzneiform)	Verfügbare Dosen	Monatliche Kosten*
<i>Reines Theophyllin</i>		
	(mg Theophyllin)	
Escophyllin-Retard (Kapseln)	260	23.20
Somophyllin Retard (Kapseln)	100, 250	30.80
Tagilen (Depocaps)	125, 250	26.55
Theo-Dur (Tabletten)	200, 300	46.50
Theolair SR (Tabletten)	175, 250, 350	26.30
Unifyl retard (Tabletten)	200, 400, 600	23.35
Xantivent (Kapseln)	125, 250, 400	32.85
<i>Aminophyllin</i>		
	(mg Aminophyllin)	
Euphyllin CR (Kapseln)	150, 250, 350	51.15
Euphyllin retard (Tabletten)	175, 350	45.95
Phyllotemp retard (Tabletten)	100, 225, 350	46.45

Berechnet in SFr. für eine tägliche Dosis von ungefähr 750 mg Theophyllin, bzw. 900 mg Aminophyllin.

maspiegel als mit mehreren täglichen Dosen. Wie erwähnt, besteht bei Einzeldosen von mehr als 600 mg das Risiko, dass zu hohe Plasmaspitzenwerte erreicht werden. Andererseits genügt eine Einmaldosis nicht, um die Plasmaspiegel während 24 Stunden im therapeutischen Bereich zu halten. Dies gilt auch für Unifyl®.

Die mit Unifyl® erreichten Verbesserungen der Atemfunktion bleiben beim Erwachsenen im allgemeinen auch tagsüber nachweisbar.^{4,6} Bei Kindern ist dieser Nachweis bisher nicht gelungen;⁷ deshalb rät auch die Herstellerfirma bei Kindern zu zwei täglichen Dosen.

Unifyl® unterscheidet sich also nach heutigem Wissen nicht so entscheidend von anderen Theophyllin-Retardpräparaten, dass ihm eine besondere Stellung zugesprochen werden könnte.

Unerwünschte Wirkungen

Adäquat dosierte Theophyllin-Retardpräparate ermöglichen, toxische Plasmakonzentrationen und die damit verbundenen Gefahren (Konvulsionen, Hypotonie, Arrhythmien) zu vermeiden. Andere unerwünschte Wirkungen (Schlafstörungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Brechreiz/Erbrechen, Bauchbeschwerden) scheinen weniger vom Plasmaspiegel abzuhängen. In einer retrospektiven Untersuchung mit Unifyl® hatten jedenfalls nur knapp über 50% der Patienten *keine* Nebenwirkungen.⁸

Praktische Hinweise

Die folgenden Hinweise sollen dazu beitragen, eine Theophyllin-Behandlung erfolgreich und gefahrlos zu gestalten.

– Die *Anfangsdosis* soll ganz niedrig gehalten und – sofern vertragen – langsam (alle 3 bis 7 Tage) schrittweise gesteigert werden, bei Kindern bis zu 8 Jahren bis zu 20 mg/kg/Tag, bei älteren Kindern und bei erwachsenen Rauchern bis zu 17 mg/kg/Tag und bei erwachsenen Nichtraucher bis zu 10 mg/kg/Tag.

– Besondere Vorsicht ist bei Kranken mit Cor pulmonale, mit schwerer Herzinsuffizienz oder mit Leberinsuffizienz angezeigt. In der letzteren Gruppe erzeugen Tagesdosen von 2 bis 3 mg/kg bereits Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich.

– Etwa vier Stunden nach der Einnahme eines Retardpräparates am Tag kann mit maximalen *Plasmakonzentrationen* gerechnet werden. Wird nur eine abendliche Dosis eingenommen, so empfiehlt sich eine Kontrolle am frühen Morgen. Eine Bestimmung soll erfolgen, wenn während mindestens drei Tagen regelmässig die gleiche Tagesdosis (entsprechend den oben erwähnten Richtlinien) eingenommen worden ist. Weitere Bestimmungen sind notwendig, wenn die Dosis erhöht wird, toxische Wirkungen vermutet werden oder wenn sich die klinische Situation geändert hat (febrile Infekte, enzymhemmende Medikamente!).

– Bei Patienten, die mit oralen Theophyllinpräparaten behandelt werden, ist in Notfällen höchste Vorsicht angezeigt: eine *intravenöse Aminophyllin-Injektion* kann akut zu einer gefährlichen Überdosierung führen. (Vorher Plasmaspiegel bestimmen!)

– Einzelne Retardtabletten können halbiert werden. Retardpräparate sollen aber nicht zerdrückt, zerkaut oder aufgelöst werden, da ihre Retardierung sonst aufgehoben würde.

– Patienten, die wegen nächtlichen oder frühmorgendlichen Asthma-Anfällen eine *hohe Abenddosis* einnehmen müssen, erhalten diese mit Vorteil kurz vor dem Zubettgehen. Dies reduziert subjektiv störende Nebenwirkungen und sichert einen hohen Plasmaspiegel in den frühen Morgenstunden.

Literatur

- 1 R. Platzer: *pharma-kritik* 4: 41, 1982
- 2 A. Frei: *pharma-kritik* 9: 49, 1987
- 3 G.M. Cochrane: *Br. Med. J.* 289: 1643, 1984
- 4 R.D. Fairshier et al.: *Am. J. Med.* 79: Suppl. 6A, 48, 1985
- 5 T. Uematsu et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30: 309, 1986
- 6 H. Neuenkirchen et al.: *Eur. J. Respir. Dis.* 66: 196, 1985
- 7 S. Levene und S. McKenzie: *Br. J. Dis. Chest* 80: 66, 1986
- 8 D. Nolte und B. Dusik: *Fortschr. Med.* 101: 1203, 1983

Minoxidil-Lösung

UP. Masche

Minoxidil wird als zweiprozentige Lösung (Regaine®) zur lokalen Behandlung der beginnenden männlichen Glatze angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Minoxidil ist ein arterieller Vasodilatator, der ursprünglich zur Therapie der Hypertonie eingeführt worden ist (Loniten®). Wegen vieler unerwünschter Wirkungen ist es stets ein Antihypertensivum der ferneren Wahl geblieben. Unter anderem tritt bei einem grossen Teil der Patienten eine reversible, nicht endokrin bedingte *Hypertrichose* auf.¹ Weshalb Minoxidil den Haarwuchs fördert, ist unklar. Wahrscheinlich stimuliert Minoxidil direkt die Haarfollikel oder steigert via Vasodilatation die Hautdurchblutung. Da Minoxidil immunsupprimierende Eigenschaften hat und deshalb die Lymphozytenfunktion beeinflussen kann, ist auch eine günstige Wirkung bei der *Alopecia areata* denkbar.¹

Pharmakokinetik

Von Minoxidil, das in den Blutkreislauf gelangt, werden rund 90% in der Leber abgebaut und via Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden.¹ Nach Auftragen einer radioaktiv markierten Minoxidil-Lösung auf eine definierte Kopfhautfläche fanden sich weniger als 5% der gesamten Radioaktivität im Urin, im Stuhl mass man keine Aktivität. Aus den Daten dieser Studie ist errechnet worden, dass aus 3 ml einer auf der Kopfhaut verteilten einprozentigen Minoxidil-Lösung durchschnittlich so viel Wirkstoff wie aus 1,2 mg oral verabreichtem Minoxidil resorbiert werden.² 2 bis 3 Stunden nach der Anwendung einer solchen Lösung wurden Plasmakonzentrationen bis zu 5 µg/l gemessen.³ (Die in der antihypertensiven Therapie verwendete Dosis beträgt 10 bis 40 mg/Tag; mit einer Tagesdosis von 5 mg werden Plasmaspiegel zwischen 156 µg/l [nach 1 Stunde] und 1,5 µg/l [nach 24 Stunden] erreicht.)³

Klinische Studien

Einführend sei auf die Schwierigkeit hingewiesen, die Wirksamkeit einer haarwuchsfördernden Substanz zu beurteilen, denn letztlich entscheidet das kosmetische Resultat, und nicht, ob das Haarwachstum statistisch signifikant zugenommen hat.¹

Alopecia androgenetica

In einer europäischen Doppelblindstudie mit 225 Männern zwischen 18 und 49 Jahren wurde eine zweiprozentige Minoxidil-Lösung (zweimal 1 ml/Tag) mit wirkstofffreier Lösung (Propylenglykol, Äthanol und Wasser) verglichen. Nach 24 Wochen wurden im Zentrum der Glatze auf einer Fläche von etwa 5 cm² die Vellus- und Terminalhaare gezählt. Die Vellushaare hatten sich in *beiden* Gruppen ungefähr verdoppelt; die Zahl der Terminalhaare war in der Minoxidil-Gruppe im Durchschnitt von 100 auf 200, in der Placebo-Gruppe von 100 auf 156 gestiegen, ein signifikanter Unterschied. Die Zunahme der Haare in der Placebo-Gruppe beruht möglicherweise auf einem Wachstumsreiz durch die Lösungsmittel. Gemäss den Untersuchern ergab sich bei rund 16% der Männer aus der Minoxidil-Gruppe und bei 5% aus der Placebo-Gruppe ein mittelmässiges bis gutes kosmetisches Resultat. Dagegen war nach dem Urteil der Behandelten Minoxidil bei 23%, die Placebo-Lösung bei 20% wirksam. Während weiteren 24 Wochen erhielten alle 225 Männer die Minoxidil-Lösung, womit bei einem Drittel ein mittelmässiger bis dichter Haarwuchs erreicht wurde.⁴

In einer halbjährigen Doppelblindstudie wurden bei 89 Patienten eine Placebo- und 4 verschiedene Minoxidil-Lösungen (0,01, 0,1, 1 und 2%) verwendet. Mit der zweiprozentigen Lösung wuchsen mehr Haare nach als mit der einprozentigen (nicht-signifikant), und beide wirkten signifikant besser als die übrigen. Auch hier hatten die Haare in der Placebo-Gruppe gesamthaft zugenommen. Ein Grossteil der Patienten erreichte ein höchstens mittelmässiges kosmetisches Ergebnis, dicht erschienen die Haare den Untersuchern bei keinem der Patienten.⁵

In einjährigen doppelblinden Studien an verschiedenen amerikanischen Kliniken wurde bei etwa 2'000 Männern ein identisches Protokoll angewendet. Man bildete 3 Gruppen; die erste erhielt eine zweiprozentige, die zweite eine dreiprozentige Minoxidil-Lösung, und die dritte wurde zunächst 4 Monate lang mit Placebo, anschliessend mit einer dreiprozentigen Lösung behandelt. Fasst man die Resultate zusammen, so waren mit der zweiprozentigen Lösung nach Meinung der Ärzte bei 39% der Männer die Haare mittelmässig bis dicht nachgewachsen. Das beste kosmetische Ergebnis ergab sich bei den zunächst mit Placebo Behandelten, wo bei rund der Hälfte die Haare sichtbar zugenommen hatten.⁶ Die Resultate waren nicht in allen Zentren gleich befriedigend. Immerhin weist eine Autorin darauf hin, dass der Haarverlust bei keinem der Männer unter der Behandlung fortgeschritten ist, was jedoch auch Ausdruck des natürlichen Verlaufs in der Glatzenentwicklung sein könnte.⁷

Ein Dermatologe schloss aus einer eigenen Studie mit 56 Männern, dass die Erfolgchancen einer Minoxidil-Therapie am grössten seien, wenn der Glatzendurchmesser weniger als 10 cm beträgt und der Beginn der Glatzenent-

wicklung nicht mehr als 5 Jahre zurückliegt. Ein fronto-temporaler Haarverlust sprach auf die Minoxidil-Therapie nicht an.⁸ Nach diesen Kriterien wählte er 91 Männer aus und erreichte mit der zweiprozentigen Lösung nach einem Jahr bei 51 ein kosmetisch akzeptables Resultat.⁸

In einer grossen, unkontrollierten Studie benutzten 430 Männer während 6 Monaten eine einprozentige Minoxidil-Lösung (je nach Ausprägung der Glatze 1 oder 1,5 ml zweimal täglich). Bei 78 Patienten (18%) wuchsen grosse pigmentierte Terminalhaare nach, so dass das Resultat als gut bezeichnet werden konnte. Bei 180 (42%) sprossen neue, aber nur kleine Haare, was kosmetisch nicht überzeugte. In den übrigen 172 Fällen (40%) wirkte Minoxidil nicht. Die 78 erfolgreich Behandelten wurden nochmals beurteilt, nachdem sie ein Jahr lang kein Minoxidil mehr verwendet hatten. Die ursprüngliche Verbesserung war nur bei 26 erhalten geblieben.⁹

Alopecia areata

Es wird von 2 Doppelblindstudien bei Alopecia areata (total 38 Patienten) kurz berichtet, dass Minoxidil nur bei wenigen Fällen zu einer kosmetisch befriedigenden Besserung führte.^{10,11}

In einer offenen Studie wurden 26 Frauen und 22 Männer mit einer einprozentigen Minoxidil-Lösung behandelt, was bei 11 Patienten zu einem befriedigenden Resultat führte. 17 Patienten entnahm man während der Studie Biopsien aus der Kopfhaut. Minoxidil hatte perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate nur minim, perifollikuläre hingegen stark reduziert.³

Unerwünschte Wirkungen

Es können lokale Reaktionen (Jucken, gereizte oder trockene Haut mit Schuppung) auftreten, die auch durch die Lösungsmittel verursacht sein können. Von 465 mit einer einprozentigen Lösung Behandelten hatte sich bei 2 eine allergische, bei 1 eine photoallergische Kontaktdermatitis entwickelt, wobei in den folgenden Hauttests Minoxidil als sensibilisierende Substanz ermittelt wurde.¹² In den meisten Studien traten keine systemischen Nebenwirkungen auf. Eine einwöchige grossflächige Anwendung von einprozentigem Minoxidil über dem Abdomen veränderte den Blutdruck bei 5 Hypertonikern nicht.¹³ Andererseits wird berichtet, dass es mit Minoxidil (drei-prozentige Lösung zweimal täglich) bei 7 von 30 Personen mit normalem Blutdruck zu einer deutlichen Blutdrucksenkung gekommen sei.¹⁴

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Minoxidil 2% (Regaine®) ist nicht kassenzulässig und – rezeptpflichtig – in einer 60-ml-Flasche zum Preis von Fr. 68.50 erhältlich. Von der Lösung soll zweimal täglich 1 ml über der Kopfhaut verteilt werden. Der Therapieeffekt wird erst nach einigen Monaten sichtbar und ver-

schwindet in der Regel wieder, wenn man zu behandeln aufhört. Vorläufig gilt die Alopecia androgenetica bei jüngeren Männern als einzige Indikation.

Kommentar

Kaum mehr als ein Drittel der Männer, welche die Minoxidil-Lösung mindestens ein Jahr benutzen, werden mit einem kosmetisch zufriedenstellenden Haarwuchs rechnen können. Die Erfolgsaussichten scheinen um so grösser zu sein, je früher man mit Minoxidil in den Verlauf der Glatzenbildung eingreift. Da Minoxidil auch in der Laienpresse als «das einzige Haarwuchsmittel mit nachgewiesener Wirkung» gepriesen wird, ist anzunehmen, dass es auch von Männern benützt wird, die nur minime Chancen auf einen Erfolg haben. Für viele dürfte so der – teure – Therapieversuch mit einer Ernüchterung enden. Nach heutigem Wissen muss Minoxidil lebenslang angewendet werden, um einen eventuellen Behandlungserfolg zu stabilisieren. Über die langfristigen Konsequenzen einer Anwendung wissen wir aber noch nichts. Um so eher empfiehlt es sich, Minoxidil zurückhaltend zu verschreiben.

Literatur

- 1 S.P. Clissold und R.C. Heel: Drugs33: 107, 1987
- 2 T.J. Franz: Arch. Dermatol.121: 203, 1985
- 3 V.C. Weiss et al.: Arch. Dermatol.120: 457, 1984
- 4 J. Civatte et al.: Dermatologica175: 42, 1987
- 5 E.A. Olsen et al.: J. Am. Acad. Dermatol.15: 30, 1986
- 6 Scrip Nr. 1190: 26, 1987
- 7 E.A. Olsen et al.: J. Am. Acad. Dermatol.13: 185, 1985
- 8 R.L. De Villez: Dermatologica175: 50, 1987
- 9 A. Tosti: Dermatologica173: 136, 1986
- 10 S.I. White und P.S. Friedmann: Arch. Dermatol.121: 591, 1985
- 11 G. Frentz: Acta Derm. Venereol.65: 172, 1985
- 12 A. Tosti et al.: Contact Dermatitis13: 275, 1985
- 13 L.T. Brunozzi et al.: Acta Ther.12: 373, 1986
- 14 R.R. Ranchoff und W.F. Bergfeld: J. Am. Acad. Dermatol.12: 586, 1985

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. A. Frei, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-4410 Liestal

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.