

## Sind Isotretinoin-Generika tatsächlich bioäquivalent?

# Neue wissenschaftliche Daten zu einem altbewährten Aknemittel

**BASEL – Vor genau 20 Jahren wurde in der Schweiz das orale Retinoid Isotretinoin zur Behandlung der schweren Akne eingeführt. Es entwickelte sich zum Standardmedikament für diese Indikation. „Wir dachten, bei diesem Wirkstoff seien die Bücher geschlossen, es sei nichts Neues zu erwarten“, so der Genfer Dermatologe Professor Dr. J. H. Saurat. Er musste sich eines Besseren belehren lassen: Inzwischen liegen neue Daten vor, was gerade jetzt, da erste Generika auf den Markt kommen, von Bedeutung sein könnte. Sie eröffnen neue Perspektiven, stellen aber auch in Frage, ob Original- und Generikapräparate tatsächlich austauschbar sind.**

Bislang bescheinigte man dem Isotretinoin (Roaccutan®) eine einzigartige Wirkung bei schwerer Akne. Neue In-vitro- und In-vivo-Daten lassen jedoch Zweifel aufkommen, ob tatsächlich das Isotretinoin der aktive Wirkstoff ist, erläuterte Prof. Saurat bei einer Veranstaltung des Unternehmens Roche in Basel. Es scheint, dass Isotretinoin nur eine Vorstufe ist und die eigentliche Wirkung wird durch Metabolite vermittelt.

Beim Isotretinoin handelt es sich um das natürliche Retinoid 13-cis-Retinsäure. Auch nach einem Vitamin-A- oder Provitamin-A-reichen Mahl (z.B. Leber oder Spinat) zirkulieren 13-cis-Retinsäure und seine Metabolite im Blut – allerdings werden dabei Wirkspiegel erreicht, die deutlich unter derjenigen einer oralen Isotretinoin-Therapie liegen. Isotretinoin ist das einzige Retinoid, für das eine sebosuppressive Wirkung nach oraler Gabe nachgewiesen werden konnte. Wirksam ist es auch nur oral, nicht jedoch bei topischer Applikation. Warum dies so ist? „Wir wissen es nicht“, sagt Prof. Saurat, „vielleicht liegt es an der Rezeptorbindung – oder am Metabolismus“.

### Eine therapeutisch relevante Mischung aus Metaboliten und Isomeren

Neue Daten lassen den Schluss zu, dass dem Metabolismus von 13-cis-Retinsäure die entscheidende Bedeutung bei der Vermittlung der antiseborrhoischen Wirkung zukommt. Zusätzlich zur 13-cis-Retinsäure gibt es im Plasma noch andere Isomere, etwa die All-trans- und 9-cis-Retinsäure. Alle drei können durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert und in ihre

4-Oxo-Form überführt werden. Was schliesslich in die Gewebe und in die Hautzellen gelangt, „ist eine komplexe Mischung aus Isomeren und Metaboliten“, so Prof. Saurat.

„Bislang dachten wir, alle diese 4-Oxo-Metaboliten seien inaktiv, was die Talgproduktion betrifft“, erklärte der Genfer Wissenschaftler. Doch nach 20 Jahren Erfahrung mit der Substanz sei nun deutlich geworden: „Dies entspricht nur zum Teil der Wahrheit“.

Die Hypothese lautet: Isotretinoin (ISO) wirkt nicht allein, sondern auch über seine Metabolite sebestatisch. In einer „fantastischen“ Studie am Menschen ist diese Hypothese geprüft worden. An der Universität Toronto wurden 74 Probanden randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Jeweils 25 erhielten

Isotretinoin oder Plazebo, weitere 24 bekamen 4-Oxo-Isotretinoin.

### Auch der Metabolit unterdrückt die Talgproduktion

Erwartungsgemäss ging die Talgabsorption unter der Isotretinoin-Therapie zurück, während sie unter Plazebo unbeeinflusst blieb. Doch auch unter Oxo-Isotretinoin kam es zur ausgeprägten Sebosuppression. Betrachtete man die Plasmaspiegel der verschiedenen Wirkstoffe, so wies die ISO-Gruppe nach sechs Wochen zusätzlich zum ISO auch hohe Konzentrationen des Metaboliten Oxo-ISO auf, dagegen war es in der Oxo-ISO-Gruppe zu keiner Umwandlung zurück zur Muttersubstanz ISO gekommen.

Diese Studie stellt laut Prof. Saurat einen Paradigmenwechsel für Oxo-ISO „vom inaktiven Nebenprodukt zum pharmakologisch aktiven Metaboliten, der massgeblich zur Antiaknewirkung von Isotretinoin beiträgt“ dar.

Aus diesen Erkenntnissen, die bislang nicht publiziert sind, den Zulassungsbehörden jedoch bereits vorgelegt wurden, ergibt sich für Isotretinoin-Generika eine völlig neue Situation: Sie alle sollten ihre

Bioäquivalenz nicht nur bezüglich des Isotretinoin bewiesen, sondern auch bezüglich der Metabolite. Wie das Unternehmen Roche jedoch in eigenen Tests herausfand, können bei zwei verschiedenen Formulierungen nach oraler Applikation einer Testdosis trotz gleicher Verläufe der ISO-Konzentration, die Konzentrationen der Metabolite – gezeigt für Oxo-Retinsäure – sehr

unterschiedlich sein. In wie weit die Metaboliten aber ausser zur erwünschten Antiaknewirkung auch zu den Nebenwirkungen, etwa auch der Teratogenität, beitragen, ist noch nicht bis ins Detail geklärt.

Daher lautet Prof. Saurats Forderung: Alle Isotretinoin-Präparate auf dem Markt müssen sowohl in ihrer Bioäquivalenz bezüglich Isotretinoin, als auch bezüglich ihrer Metabolite verglichen werden. Bei den Generika sollte zumindest das Konzentrationszeit-Profil der Muttersubstanz und der drei Hauptmetaboliten charakterisiert sein. Hat ein Wirkstoff aktive Metabolite, so fordert übrigens auch die europäische Zulassungsbehörde EMEA, dass für die Bestimmung der Bioäquivalenz diese mitzubersichtigen sind.

### Vier Bedingungen für die Verordnung eines Generikums

**BASEL – Heutzutage sind in der Arztpraxis auch ökonomische Aspekte von Bedeutung. Mit der Verordnung von Generika sind Einsparungen möglich. Nach Ansicht von Professor Dr. J. H. Saurat spricht grundsätzlich nichts dagegen, auch ein Isotretinoin-Generikum zu verordnen. Doch einige Bedingungen müssten zunächst erfüllt sein, meint der anerkannte Retinoidexperte:**

- Die Bioäquivalenz muss nicht nur bezüglich der Muttersubstanz, sondern auch hinsichtlich der an der Wirkung beteiligten Metaboliten nachgewiesen sein.
- Es muss die Sicherheit in puncto Teratogenität gewährleistet sein: Reicht der Sicherheitsabstand von 30 Tagen zwischen Therapieende und Eintritt einer Schwangerschaft auch beim Generikum? Bieten die Unternehmen Schwangerschaftsverhütungsprogramme an, ähnlich denjenigen von Roche?
- Datenbanken zur Sicherheit des Arzneimittels gibt es für Roaccutan® seit 20 Jahren. Solche Datenbanken sind laut Prof. Saurat auch für die Generika zu fordern.
- Und schliesslich: Roche hat diese Therapie bewusst auf Hautarztpraxen beschränkt und auf Musterabgabe verzichtet. Doch die Generika werden nun bemustert, und auch praktische Ärzte und Allgemeinmediziner sollen sie verordnen. Ein Umstand, der nach Ansicht von Prof. Saurat nicht unbedingt die bei einem derart sensiblen Arzneimittel notwendige Sicherheit und Einhaltung von Kontraindikationen gewährleistet.

## Fragen niedergelassener Kollegen, Antworten von Experten

# „Die Erfahrungsebene nicht einfach in die Praxis verlegen“

**BASEL – Nach der Präsentation der neuen wissenschaftlichen Daten zum Isotretinoin hatten Kollegen aus der Praxis Gelegenheit, den Referenten, Prof. Dr. J.H. Saurat, Genf, sowie führende Roche-Mitarbeiter zu befragen. Was interessierte, war vor allem die Konsequenz der dargestellten Daten für die Praxis.**

**?** Wie lässt sich erklären, dass zwar die Muttersubstanz Isotretinoin bei Generikum und Originalpräparat die gleiche

Konzentrationszeitkurve hat, die daraus entstehenden Metabolite aber nicht?

Dr. Daniel Kenny, International Medical Manager, Roche: Ganz genau kennen wir die Gründe bislang auch noch nicht. Wir vermuten, dass sich bereits vor der systemischen Absorption im Darm die Isomerisierung des Wirkstoffes aus den beiden Formulierungen unterscheidet. Zu beachten ist dabei, dass ein Generikum niemals mit dem Original identisch ist. Es beinhaltet nur den gleichen Wirkstoff, unterscheidet sich aber in Hilfsstoffen und Herstellungsverfahren.

**?** In wie weit sind die Metaboliten auch an den Nebenwirkungen beteiligt? Liessen sich unerwünschte Effekte eventuell minimieren, wenn man gleich nur die Metaboliten geben würde?

Prof. Dr. J. H. Saurat: Das ist ein interessanter Aspekt, der zur Zeit wissenschaftlich erforscht wird. Bislang haben wir nur erste Daten, aber es tut sich hier ein ganz neues Feld auf, das eines Tages vielleicht zu neuen Medikamenten führen könnte, die besser verträglich sind.

**?** Was uns Niedergelassene vor allem interessiert, ist doch, in

wie weit die Unterschiede zwischen Originalpräparat und Generikum tatsächlich klinisch relevant sind.

Prof. Dr. J. H. Saurat: Das können wir derzeit nicht sagen – wir wissen nicht wirklich, was die Unterschiede sind. Es ist nicht auszuschliessen, dass ein Generikum, das nach einer gewissen Art und Weise hergestellt wurde, sich zufälligerweise sogar als wirksamer als Roaccutan® erweist, und ein anderes Generikum, nach anderer Art und Weise hergestellt, weniger wirksam ist. Um dies herauszufinden, müssten Vergleichsstudien durchgeführt werden. Für nicht vertretbar halte ich es aber, diese Erfahrungsebene einfach in die Praxis zu verlegen, das wäre unseren Patienten gegenüber ethisch nicht vertretbar. Dies ist eine Aufgabe, die die Generikafirmen erfüllen müssten, bevor sie mit dem Produkt Geld verdienen wollen.

**Indikationen:** Schwere Formen von Akne, insbesondere nodulozystische Akne sowie Akneformen mit Neigung zu Narbenbildung. **Dosierung:** Die Therapie soll mit 0,5 mg/kg KG/Tag begonnen und nach etwa 4 Wochen dem Einzelfall angepasst werden (bis max. 2,0mg/kg KG/Tag bei schwerer Akne oder Akne am Rumpf). Bei einer kumulierten Dosis von 120mg/kg KG ist die Remissionsrate erhöht und Rezidivrate gering. Wenn trotzdem Rezidive auftreten, kann nach frühestens 8 Wochen eine erneute Behandlung verordnet werden. Die Kapseln werden einmal pro Tag mit einer Mahlzeit eingenommen. **Kontraindikationen:** Roaccutan ist teratogen. Die Anwendung ist deshalb bei Schwangeren und bei Frauen, die während der Behandlung schwanger werden könnten, kontraindiziert. Der Arzt kann Roaccutan verordnen, wenn sich die Patientin einer wirksamen und ununterbrochenen Kontrazeption einen Monat vor, während und einen Monat nach der Therapie mit Roaccutan unterzieht. Roaccutan ist kontraindiziert bei stillenden Frauen. Während einer Behandlung mit Roaccutan und während eines Monats nach Therapieende darf kein Blut gespendet werden. **Weitere Kontraindikationen:** Leberinsuffizienz, vorbestehende Hypervitaminose A, stark erhöhte Blutlipidwerte, Überempfindlichkeit gegen das Produkt, Kombination mit Tetracyclinen. **Vorsichtsmassnahmen:** Kontrollen der Leberfunktion und der Serumlipide, Kontrolle des Blutzuckers bei Diabetikern. Bei Risikopatienten (Diabetes, Übergewicht, Alkoholisismus, Lipidstoffwechselstörungen) häufigere Kontrollen. Interaktion mit Vitamin A. In Einzelfällen verringertes Sehvermögen. Auf Symptome von depressiven Zuständen und Depressionen ist zu achten und die mögliche Suizid-Gefährdung ist ernst zu nehmen. **Nebenwirkungen:** Symptome der Hypervitaminose A, insbesondere Trockenheit der Haut und Schleimhäute, Trockenheit der Augen, vereinzelt Sehstörungen und Dunkeladaptationsstörungen, reversibler Haarausfall, selten erhöhte Empfindlichkeit für Sonnenbrand. In seltenen Fällen Muskel- und Gelenkschmerzen. Roaccutanbehandlung mit hohen Dosen über längere Zeit wegen anderen Indikationen kann zu Hyperostosen führen. Vereinzelt benigne intrakranielle Druckerhöhung. Über depressive Zustände, intestinale Reizzustände, reversible Erhöhungen der Transaminasen, Veränderung der Serumlipide (bei Triglyceridspiegel >800 m/dl Gefahr einer Pankreatitis), vereinzelt Bronchospasmus, Vaskulitis wurde berichtet. Kapseln zu 10 mg: 30° und 100°, Kapseln zu 20 mg: 30° und 100° [A]. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG  
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollit  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.