

Jahrgang 18

Nummer 15/1996

<b>Carvedilol</b> (B. Staub).....	57
Ein Betablocker mit einer zusätzlichen gefässerweiternden Wirkung, der eine gut dokumentierte antihypertensive Aktivität besitzt. Studien bei Personen mit Herzinsuffizienz zeigen günstige Effekte von Carvedilol; diese Befunde sollten noch in grösseren Untersuchungen bestätigt werden.	
<b>Kurzbeurteilungen</b> (E. Gysling).....	59
<b>Kurz: Ketoconazol</b> (E. Gysling).....	60

## Synopsis

### Carvedilol

B. Staub

Carvedilol (Dilatrend®) ist ein neuer Betarezeptorenblocker, der auch die adrenergen  $\alpha_1$ -Rezeptoren blockiert. Das Medikament ist zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und zur Anfallsprophylaxe bei chronischer Angina pectoris zugelassen.

#### Chemie/Pharmakologie

Wie Labetalol (Trandate®) ist Carvedilol ein Betablocker mit einer zusätzlichen  $\alpha_1$ -blockierenden Wirkung. Es hat deshalb auch *gefässerweiternde* Eigenschaften. Im Gegensatz zu Labetalol besitzt Carvedilol aber keine sympathomimetische Eigenaktivität. Obwohl in einzelnen Versuchen *in vitro* eine stärkere Wirkung an  $\beta_1$ -Rezeptoren gefunden wurde, wird Carvedilol praktisch als nicht-selektiver Betablocker angesehen.<sup>1</sup> In Tiermodellen wirkte es in hohen Konzentrationen auch als Kalziumantagonist.<sup>2</sup> Der Substanz kommen gemäss weiteren experimentellen Befunden auch antioxidative und antiproliferative Eigenschaften zu. Es scheint, dass Carvedilol den Lipidstoffwechsel praktisch nicht beeinflusst. Bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern veränderte es weder die Blutzuckerwerte noch den Glukosetoleranztest.<sup>3</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Carvedilol rasch resorbiert; 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Carvedilol erfährt eine ausgeprägte *präsystemische Metabolisierung* in der Leber; die Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 25%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte bei Gesunden zu einer Verzögerung der Resorption; die Bioverfügbarkeit wurde aber nicht beeinflusst. Carvedilol wird praktisch vollständig in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen mehrere, teilweise aktive Metaboliten, die aber wahrscheinlich nur wenig zur gesamten Wirkung

beitragen. Die Metaboliten werden zu etwa 60% mit dem Stuhl ausgeschieden; im Urin fanden sich weniger als 2% der Substanz in unveränderter Form. Die Plasmahalbwertszeit zeigt eine starke individuelle Variabilität (2 bis 8 Stunden);<sup>4</sup> nach Firmenangaben liegt sie meistens bei 6 bis 7 Stunden. Bei Kranken mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer stark erhöhten Bioverfügbarkeit zu rechnen, ebenso bei Personen mit geringer Aktivität des für den Metabolismus wesentlichen Zytochroms (CYP2D6).

#### Klinische Studien

Zur Wirksamkeit von Carvedilol bei arterieller Hypertonie liegen zahlreiche Studien vor, die mehrere Tausend Behandelte umfassen. In bezug auf Angina pectoris ist die Dokumentation weniger umfangreich. Carvedilol wurde zudem in mehreren grossen Studien auf seine Wirksamkeit bei chronischer Herzinsuffizienz getestet.

#### Hypertonie

Gemäss einer placebokontrollierten *Dosisfindungsstudie* bei 44 Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 114 mm Hg lässt sich mit *einer* täglichen Carvedilol-Dosis von 12,5 mg, 25 mg oder 50 mg eine Drucksenkung erreichen. Der Effekt der beiden niedrigeren Dosierungen war nicht eindeutig dosisabhängig. Am deutlichsten war die Blutdrucksenkung zwischen 3 und 7 Stunden nach Verabreichung des Medikaments.<sup>5</sup>

Zahlreiche *Vergleiche mit anderen Antihypertensiva* zeigen, dass Carvedilol in einer Tagesdosis von 25 bis 50 mg eine ähnliche antihypertensive Wirkung erreicht wie z.B. Atenolol (Tenormin® u.a.), Captopril (Lopirin® u.a.), Diuretika, Labetalol (Trandate®), Nifedipin (Adalat® u.a.) in üblicher Dosierung. In frühen Studien wurde Carvedilol oft zweimal täglich verabreicht, z.T. in Tagesdosen bis zu 100 mg. Gemäss einer von der Herstellerfirma durchgeführten Meta-Analyse kann jedoch die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit *einer* täglichen Dosis von 25 mg adäquat behandelt werden. Die Wirkungssteigerung, die mit einer höheren Tagesdosis (50-100 mg) gewonnen wird, ist vergleichsweise gering.<sup>6</sup> In Vergleichen mit *Atenolol* war Carvedilol allerdings oft leicht unterlegen, wenn der Blutdruck am Morgen (vor Verabreichung der täglichen Dosis) gemessen wurde. Ein Beispiel: In einer Dop-

pelblindstudie bei 325 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie erhielt die Hälfte Carvedilol (zuerst 25 mg einmal täglich), die andere Hälfte Atenolol (zuerst 50 mg täglich). Die Dosis der Medikamente konnte bei ungenügendem Ansprechen nach vier Wochen verdoppelt werden. Nach acht Wochen Behandlung war das Behandlungsziel (Senkung des diastolischen Drucks unter 90 mm Hg oder um mindestens 10 mm Hg) bei 75% der mit Carvedilol Behandelten und bei 81% der mit Atenolol Behandelten erreicht.<sup>7</sup>

Carvedilol kann erfolgreich mit anderen Antihypertensiva – insbesondere mit Diuretika, aber auch mit Kalziumantagonisten – kombiniert werden. So erhielten z.B. mit Hydrochlorothiazid (Esidrex®) Behandelte, deren Blutdruck noch zu hoch war, zusätzlich entweder Carvedilol (25 mg/Tag) oder Atenolol (50 mg/Tag). In beiden Gruppen gelang es, den Blutdruck noch weiter zu senken; nach sechs Wochen lag der diastolische Blutdruck unter Carvedilol bei 67%, unter Atenolol bei 71% bei 90 oder weniger mm Hg.<sup>8</sup>

### Angina pectoris

In einer doppelblinden Vergleichsstudie bei 163 Kranken mit chronisch-stabiler Angina pectoris erwies sich Carvedilol (2mal 25 mg/Tag) als ungefähr gleich gut antianginös wirksam wie retardiertes Nifedipin (2mal 20 mg/Tag). Sowohl die pektanginösen Symptome als auch der Nitroglycerin-Verbrauch wurden in beiden Gruppen vergleichbar verbessert.<sup>9</sup>

Bei nur 27 Personen mit chronischer Angina pectoris wurde die Wirksamkeit von Carvedilol (2mal 25 mg/Tag) während sechs Monaten mit derjenigen von Propranolol (Inderal® u.a., 2mal 80 mg/Tag) plus Isosorbiddinitrat (Sorbidilat® u.a., 2mal 20 mg/Tag) verglichen: Unter Berücksichtigung der Arbeitsdauer und der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung um 1 mm war Carvedilol etwas wirksamer als die Kombination Propranolol/Isosorbiddinitrat.<sup>10</sup>

Andere Studien bei Angina pectoris waren nur einfachblind oder untersuchten nur die Wirkung von Einzeldosen.<sup>4</sup>

### Herzinsuffizienz

Im Rahmen eines grösseren Untersuchungsprogramms wurden die Auswirkungen von Carvedilol auf das Überleben und die Hospitalisationsrate bei Personen mit chronischer Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurfraction von höchstens 35%) untersucht. Beteiligt waren 838 Männer und 256 Frauen; bei 52% davon war die Herzinsuffizienz durch eine nicht-ischämische Kardiomyopathie verursacht, die anderen litten an einer koronaren Herzkrankheit. Fast alle waren mit Diuretika und ACE-Hemmern vorbehandelt, einige auch mit Digitalis und Vasodilatoren.

Vor der Studie wurden getestet, wie weit die Probandinnen und Probanden innerhalb von 6 Minuten gehen konnten. Je nach ihrer Leistung wurden sie in eine von vier «Studien» eingeteilt. Unter Weiterführung der bisherigen Behandlung erhielten alle zuerst für zwei Wochen Carvedilol in einer Dosis von 2mal 6,25 mg pro Tag. Wurde diese Therapie vertragen, so erhielten sie doppelblind Placebo oder Carvedilol in unterschiedlicher Dosierung, mit der Möglichkeit einer Dosisanpassung.

Am Ende der sechsmonatigen Untersuchung betrug bei den aktiv Behandelten die Carvedilol-Dosis durchschnittlich 45 mg/Tag. In der Placebogruppe starben 31 Personen (7,8% von 398), in der Carvedilolgruppe ereigneten sich signifikant weniger, nämlich nur 22 Todesfälle (3,2% von 696). Dieser Effekt war unabhängig vom initial bestimmten Schweregrad der Herzinsuffizienz und erklärte sich vor

allem durch eine Abnahme kardialer Todesfälle in der Carvedilolgruppe. Auch die Hospitalisationsrate wurde reduziert: 19,6% der Personen der Placebogruppe mussten während der Behandlungsphase mindestens einmal aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert werden, in der Carvedilol-Gruppe waren es nur 14,1%.<sup>11</sup>

In eine andere, zwölf Monate dauernde Doppelblindstudie wurden nur Personen mit Herzinsuffizienz infolge koronarer Herzkrankheit aufgenommen. Von den 415 Beteiligten waren 80% Männer; das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre. In einer offenen Testphase wurden diejenigen Personen ausgesucht, die wenigstens 2mal täglich 6,25 mg Carvedilol vertrugen. Anschliessend wurde nach dem Zufallsprinzip entweder mit Carvedilol oder mit Placebo behandelt. Die Carvedilol-Dosis konnte schrittweise gesteigert werden; sie betrug am Ende der Studie durchschnittlich 41 mg/Tag. Die bei praktisch allen bereits bestehende Medikation (in 85% ACE-Hemmer) blieb unverändert. Zu Beginn der Untersuchung, nach 6 und nach 12 Monaten wurden Messungen der linksventrikulären Auswurfraction und der Herzgrösse sowie Tests zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit durchgeführt. In der Carvedilolgruppe konnte schon nach 6 Monaten ein deutlicher Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction um gut 5% beobachtet werden (bestätigt nach 12 Monaten); in der Placebogruppe veränderte sich die Auswurfraction kaum. Die Herzgrösse nahm in beiden Gruppen ab, allerdings unter Carvedilol deutlicher als unter Placebo. Die beiden Gruppen unterschieden sich nach 12 Monaten in der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht.

Nach 19 Monaten konnten in beiden Gruppen rund 180 Personen nachuntersucht werden, von denen je ungefähr gleich viele die Studienmedikation nach wie vor einnahmen. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten für folgende Einzel-Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden: Zahl der Episoden einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Zahl der Spitaleinweisungen und Zahl der Todesfälle. Dagegen ergibt sich in bezug auf den kombinierten Endpunkt «Tod und/oder Spitaleinweisung» ein signifikanter Vorteil für die Carvedilol-Gruppe (Senkung des relativen Risikos um 26%).<sup>12</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten eher zu Beginn der Therapie und häufiger unter Dosen von mehr als 25 mg pro Tag auf.<sup>13</sup> Am häufigsten (bei mehr als 1% der Behandelten) sind orthostatische Beschwerden (Hypotonie, Schwindel), Müdigkeit, Bradykardie, Kopfschmerzen, Bronchospasmen, Brechreiz oder Durchfall. Seltener sind Schlafstörungen, Depression, Mundtrockenheit, Ödeme, Exantheme, erektile Dysfunktion u.a. Etwa 5 bis 7% der mit Carvedilol behandelten Personen brechen die Therapie wegen unerwünschten Wirkungen ab.

### Interaktionen

Carvedilol kann zu einem leichten Anstieg der Plasmaspiegel sowie der gesamthaft verfügbaren Menge von gleichzeitig verabreichtem Digoxin führen.<sup>14</sup>

Wegen des ausgeprägten hepatischen Metabolismus können Medikamente, welche Leberenzyme induzieren oder hemmen, die Pharmakokinetik von Carvedilol beeinflussen. Dies betrifft z.B. den Enzymhemmer Cimetidin (Tagamet® u.a.) und den Enzyminduktor Rifampicin (Rimactan® u.a.).

## Dosierung/Verabreichung/Kosten

Carvedilol (Dilatrend®) ist als Tabletten zu 12,5 mg und 25 mg erhältlich und in der Schweiz kassenzulässig. Um symptomatische Hypotonien zu vermeiden, soll die Behandlung an den ersten beiden Tagen mit je einer Dosis von 12,5 mg begonnen werden. Zur Behandlung einer Hypertonie kann eine tägliche Dosis von 25 mg genügen. Bei ungenügendem Ansprechen sowie bei *Angina pectoris* empfiehlt sich, täglich 2mal 25 mg zu verabreichen. Bei älteren Leuten sollte diese Dosis nicht überschritten werden.

*Kontraindiziert* ist Carvedilol bei Personen mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit, Asthma bronchiale, unkontrollierter Herzinsuffizienz, deutlich eingeschränkter Leberfunktion sowie in der Schwangerschaft und während der Stillzeit.

Eine Behandlung mit täglich 25 mg Carvedilol kostet knapp 50 Franken pro Monat. Eine ähnlich wirksame Atenolol-Behandlung (50 mg/Tag) ist viel billiger (bei Verwendung von Generika: weniger als 20 Franken pro Monat).

## Kommentar

*Obwohl Carvedilol einige zusätzliche Eigenschaften besitzt, muss es in erster Linie an anderen Betablockern gemessen werden. Seine antihypertensive Wirksamkeit ist recht gut dokumentiert, im Vergleich mit anderen Betablockern jedoch keineswegs spektakulär. Man darf annehmen, dass sich mit Atenolol in üblicher Dosierung ein mindestens ebenbürtiges Resultat zu günstigerem Preis erreichen lässt. Was die Prophylaxe von pektanginösen Anfällen anbelangt, kann das neue Medikament mangels entsprechenden Studien nicht mit anderen Betablockern verglichen werden. In Anbetracht der gefässerweiternden Wirkung von Carvedilol wäre es dringend wünschenswert, dass solche Studien durchgeführt würden.*

*Den Carvedilol-Studien bei Herzinsuffizienz kommt das Verdienst zu, die Diskussion über die Wirkungen von Betablockern bei dieser Indikation neu eröffnet zu haben. Im Vergleich mit den Daten, die uns z.B. zur Wirksamkeit der ACE-Hemmer zur Verfügung stehen, sind die bisher vorliegenden Resultate noch bescheiden. Beim heutigen Wissensstand lässt sich noch kaum eine verbindliche Aussage zum Nutzen von Carvedilol (und schon gar nicht allgemein von Betablockern) bei Herzinsuffizienz machen. Der nächste logische Schritt wäre wohl, die Wirkung von Carvedilol in grösseren placebokontrollierten Studien mit derjenigen anderer Betablocker zu vergleichen.*

## Literatur

- 1 Van Zwieten PA. *Drugs* 1993; 45: 509-17
- 2 Ruffolo RR et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 (Suppl 2): S82-8
- 3 Morgan T. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 335-46
- 4 McTavish D et al. *Drugs* 1993; 45: 232-58
- 5 McPhilipps JJ et al. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 6): 82-91
- 6 Stienen U, Meyer Sabellek W. *Clin Investig* 1992; 70 (Suppl 1): 65-72
- 7 Ruilope LM. *Am J Hypertens* 1994; 7: 129-36
- 8 van der Does R et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 (Suppl 2): S147-52
- 9 van der Does R et al. *Eur Heart* 1991; 12: 60-4
- 10 Nahrendorf W et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 1): S114-6
- 11 Packer M et al. *N Engl J Med* 1996; 334: 1249-55
- 12 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 375-80
- 13 Rittinghausen R. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 6): 92-101
- 14 Wermeling DP et al. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 600-6

# 100 wichtige Medikamente

## Kurzbeurteilungen

Die Schweizer Ausgabe unseres Buches «Hundert wichtige Medikamente» ist vergriffen. Wir beschäftigen uns schon seit einiger Zeit mit einer «Totalrevision» des Buches, um nächstes Jahr eine aktuelle Ausgabe zu veröffentlichen. Wir werden darauf verzichten, die Zahl der Arzneimittel zu vergrössern, da uns das Konzept der Beschränkung sehr wichtig erscheint.

Bei vielen Medikamenten wird sich die Neubearbeitung darauf konzentrieren, neues Wissen zu integrieren und allfällige Änderungen in der Verfügbarkeit oder in den Preisen nachzuführen. Für etwa ein Viertel der Substanzen, die in der bisherigen Ausgabe vorkommen, ist aber eine grundsätzliche Neubeurteilung notwendig. Ein Teil davon wird aus dem Buch verschwinden und durch andere Medikamente ersetzt werden.

Die Medikamente, die im Buch nicht mehr berücksichtigt werden, sind nicht einfach wertlos geworden. Oft hat sich ihr Stellenwert im Vergleich mit anderen Medikamenten gewandelt; sie sind aber unter Umständen nach wie vor für gewisse Indikationen von grosser Bedeutung. Da wir die Literatur zu allen bisher berücksichtigten (und zu vielen neuen) Medikamenten aufarbeiten, stehen uns in nächster Zeit umfassende aktuelle Informationen zu deutlich mehr als 100 Medikamenten zur Verfügung. Für diejenigen Substanzen, die wahrscheinlich aus dem Buch ausscheiden, möchten wir Ihnen die Information in Form von *Kurzbeurteilungen* weitergeben.

Die Kurzbeurteilungen werden jeweils auf einer Seite dargestellt und umfassen im wesentlichen die folgenden Punkte:

*Rekapitulation wichtiger Fakten aus der bisherigen Buch-Ausgabe*  
Einführende Sätze dienen dazu, den Wissensstand von 1994 kurz zu umreißen und auf allfällige Einzelheiten hinzuweisen, die auch für die aktuelle Beurteilung von besonderer Bedeutung sind.

*Wichtige Studienresultate aus den Jahren 1994-97*

Zu einzelnen Medikamenten wird fortlaufend recht viel publiziert; bei anderen ist es schwierig, praktisch relevante neuere Literatur zu finden. Hier sollen in erster Linie Untersuchungen zu den Wirkungsmechanismen und randomisierte Studien erwähnt werden.

*Neues Wissen über unerwünschte Wirkungen*

Auch für Medikamente, die schon seit langem bekannt sind, finden sich noch neue Nebenwirkungen und Interaktionen.

*Praktische Aspekte (galenische Formen, Preis)*

Die Verfügbarkeit von geeigneten, z.B. kindergerechten Formen, zuverlässigen Retardpräparaten, eventuell auch parenteralen Zubereitungen kann die Wahl eines Arzneimittels ebenfalls beeinflussen.  
*Stellenwert (Vergleich mit Alternativen)*

Entscheidend für die Auswahl eines Medikamentes bleibt der Vergleich mit anderen Medikamenten oder nicht-medikamentösen Optionen. Es ist offensichtlich, dass sich oft schon nach wenigen Jahren eine Neubeurteilung aufdrängt.

*Neubeurteilung*

Die Schlussfolgerung, eine Substanz nicht mehr unter die «hundert wichtigen» zu zählen, ist mit Vorbehalt zu verstehen und wird erst definitiv, wenn die neuen Kapitel der Buches festgelegt sind.

Ich lade Leserinnen und Leser ein, mir abweichende Beurteilungen und Stellungnahmen mitzuteilen.

Etzel Gysling

## Ketoconazol

E. Gysling

Ketoconazol (Nizoral®) ist der 1981 eingeführte Prototyp der systemisch verwendbaren Azol-Antimykotika. Wirkungsmechanismus (Bindung an ein hepatisches Zytochrom), antimykotisches Wirkspektrum, «spezielle» Indikationen wie z.B. das Prostatakarzinom, hepatotoxisches Potential und Interaktionsrisiko waren bereits 1993/94 gut bekannt.

### Neue Studienresultate

Auch in den letzten Jahren sind zahlreiche Studien publiziert worden, in denen Ketoconazol zum Einsatz gelangte. Die wenigsten betreffen aber die Behandlung von Mykosen, wo Ketoconazol von neueren Azolen abgelöst worden ist. Erwähnenswert ist eine Doppelblindstudie, in der die Wirksamkeit des Ketoconazol-Shampoos bei Seborrhoe der Kopfhaut erneut dokumentiert wurde.<sup>1</sup>

Ketoconazol hat sich in der pharmakologischen Forschung als relativ spezifischer Inhibitor des Zytochroms CYP3A4 etabliert<sup>2</sup> und ist so in Untersuchungen zum Metabolismus von anderen Medikamenten verwendet worden, z.B. von trizyklischen Antidepressiva, Alprazolam (Xanax®), Midazolam (Dormicum®) und Triazolam (Halcion®).

Die auf der Hemmung der Steroidsynthese beruhenden «Sonderindikationen» Prostatakarzinom<sup>3</sup> und Cushingsyndrom<sup>4</sup> sind weiter dokumentiert worden. Mehrere Autoren haben über gute Resultate bei Hirsutismus<sup>5</sup> berichtet.

Die Möglichkeit, mit der Ketoconazol-induzierten Enzymhemmung bis zu 80% der Kosten einer immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin (Sandimmun®) zu sparen, ist nochmals in einer randomisierten Studie gezeigt worden;<sup>6</sup> dennoch wird der Nutzen dieser Kombination kontrovers beurteilt.<sup>7</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Wesentliche neue Erkenntnisse zum hepatotoxischen Potential von Ketoconazol sind in den letzten Jahren nicht hinzugekommen. Nach einer neueren Untersuchung soll eine mehrmonatige orale Ketoconazol-Behandlung bei rund 20% der Behandelten hepatotoxische Effekte (Hepatitis oder asymptomatischer Anstieg der Transaminasen) auslösen.<sup>8</sup> Keines der neueren Azol-Antimykotika, deren Wirkungsmechanismus prinzipiell identisch ist, scheint ein vergleichbar hohes Leber-Risiko darzustellen.

Ketoconazol kann nicht nur mit Astemizol (Hismanal®) und Terfenadin (Teldane® u.a.), sondern auch mit Cisaprid (Prepulsid®) zusammen zu einer gefährlichen Verlängerung des QT-Intervalls führen.<sup>9</sup>

Einige Fälle von Ketoconazol-Allergie sind beschrieben worden.<sup>10</sup>

### Praktische Aspekte

Ketoconazol (Nizoral®) ist unverändert in zwei oralen Formen (Tabletten, Suspension) und drei lokal anwendbaren Formen (Crème, Shampoo, Vaginalovula) erhältlich.

### Stellenwert

Die meisten Fachleute sind heute der Meinung, auf Ketoconazol könne in der systemischen Behandlung von Mykosen verzichtet werden.<sup>11</sup> Gemäss einer aktuellen amerikanischen Übersicht kommt es noch als Medikament zweiter Wahl bei Blastomykose und Histoplasmose in Frage.<sup>12</sup> Den ersten Platz in der systemischen Mykotherapie nehmen heute Fluconazol (Diflucan®) und Itracozazol (Sporanox®) ein. Was die lokale Anwendung anbelangt, steht Ketoconazol in Konkurrenz mit anderen Imidazolen; einzig das Shampoo ist eine Exklusivität von Ketoconazol.

In Kombination mit Ciclosporin und für ausgewählte Fälle von endokrinen Störungen (z.B. Hirsutismus) kann Ketoconazol durchaus auch heute noch indiziert sein. Leber- und Interaktions-Risiken sind aber auch bei diesen Indikationen zu berücksichtigen.

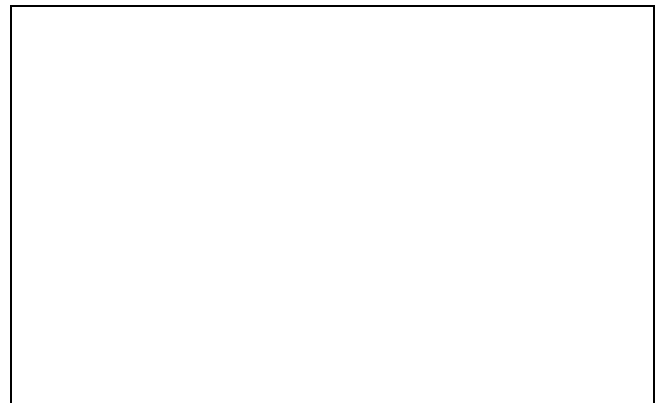
### Fazit

Ketoconazol wird voraussichtlich in der neuen Auflage von «100 wichtige Medikamente» nicht mehr berücksichtigt.

### Literatur

- 1 Peter RU, Richarz-Barthauer U. Br J Dermatol 1995; 132: 441-5
- 2 Baldwin SJ et al. Xenobiotica 1995; 25: 261-70
- 3 Small EJ et al. J Urol 1997; 157: 1204-7
- 4 Winquist EW et al. J Clin Oncol 1995; 13: 157-64
- 5 Gokmen O et al. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 249-55
- 6 Keogh A et al. N Engl J Med 1995; 333: 628-33
- 7 Tillement JP, Albengres E. Therapie 1995; 50: 185-9
- 8 Chien RN et al. Hepatology 1997; 25: 103-7
- 9 Bedford TA, Rowbotham DJ. Drug Saf 1996; 15: 167-75
- 10 Gonzalez-Delgado P et al. Ann Allergy 1994; 73: 326-8
- 11 Kauffman CA, Carver PL. Drugs 1997; 53: 539-49
- 12 Anon. Med Lett Drugs Ther 1996; 38: 10-2

Diese Nummer wurde am 21. April 1997 redaktionell abgeschlossen.



## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsassistent: Beat Staub  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org  
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>  
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.