

heißt es dort: „Zum Schluss stellen die Autoren fest, dass Roche kein Interesse daran hätte, ausreichend gepowerte Studien zu unterstützen, die die Fragestellung einer kürzeren HERCEPTIN-Behandlungsdauer in der Adjuvant beantworteten. Hier haben die Autoren anscheinend nicht ausreichend recherchiert, denn es laufen diesbezüglich einige Studien...“ (Roche Austria: E-Mail an österreichische Krankenhausapotheken vom 16. Juli 2008). Anschließend werden fünf Studien angeführt, in denen Therapieregime über sechs Monate bzw. neun Wochen geprüft werden. Auf unsere Nachfrage bei der Roche AG (Deutschland), ob und wenn ja, in welcher Form sie diese Studien unterstütze, antwortet die Firma: „Die Roche Pharma AG ist an keiner der genannten Studien beteiligt“ (Roche Pharma AG: E-Mail vom 23. Juli 2008). Der Vorgang macht erneut deutlich, dass es bei solchen „Stellungnahmen“ nicht um wissenschaftliche Bewertungen oder erforderliche Korrekturen geht, sondern um Marketing (a-t 2006; 37: 106 und 2000; 31: 1-2), –Red.

Netzwerk aktuell

Tödliche Interaktion von Brivudin (ZOSTEX) und Capecitabin (XELODA): Ein 61-jähriger Mann mit kurativ operiertem Rektumkarzinom nimmt zur adjuvanten Therapie Capecitabin (XELODA) ein und – wegen eines nach einigen Tagen auftretenden Herpes-zoster-verdächtigen Befundes auf der Stirn – zusätzlich Brivudin (ZOSTEX). Fünf Tage nach Ende des Chemotherapiezyklus wird er mit Verdacht auf exfoliative Dermatomukositis stationär aufgenommen. In den folgenden Tagen verschlechtert sich sein Zustand dramatisch mit ausgeprägten Schleimhautnekrosen, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie und Sepsis. Zweieinhalb Wochen nach Klinikaufnahme stirbt der Patient trotz intensivmedizinischer Behandlung bei anhaltender Knochenmarkschädigung im Vollbild eines septischen Schocks (NETZWERK-Bericht 14.982). Der Hauptmetabolit von Brivudin, Bromvinyluracil, hemmt irreversibel das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), das für den Abbau von 5-Fluorouracil (5-FU; ONKOFLUOR, Generika) bedeutsam ist. Daher kumuliert 5-FU. Dessen Toxizität sowie die seiner Vorstufen Capecitabin und Tegafur (in: UFT) bzw. von Flucytosin* (ANCOTIL) nehmen zu. Das Virustatikum Sorivudin (nicht im Handel) wird ebenfalls zu Bromvinyluracil umgewandelt und musste 1993 kurz nach Inverkehrbringen in Japan aus dem Handel genommen werden, weil 23 Krebspatienten, die zeitgleich mit Sorivudin und 5-FU bzw. 5-FU-Vorstufen behandelt wurden, schwere Knochenmarkschäden erlitten hatten. 16 starben. Bereits in der klinischen Prüfung war es zu drei Todesfällen infolge Interaktion zwischen Sorivudin und Tegafur gekommen (DIASIO, R.B.: Br. J. Pharmacol. 1998; 46: 1-4). 2006 warnte die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft anlässlich von drei tödlich endenden Interaktionen von Brivudin mit 5-FU bzw. Capecitabin (Dtsch. Ärztebl. 2006; 103: A1922-3). In den Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel wird darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Anwendung von Brivudin mit 5-FU bzw. dessen Vorstufen kontraindiziert ist. Die Fachinformation von ZOSTEX enthält seit Jahren einen deutlichen Warnhinweis (Berlin-Chemie Menarini: Fachinformation ZOSTEX; Stand Jan. 2002/Mai 2006). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sieht daher derzeit keinen Bedarf für weitere Maßnahmen (BfArM: Schreiben vom 24. Juli 2008). Wie die Fallberichte verdeutlichen, lassen sich Fehlverordnungen an Krebspatienten unter Chemotherapie, bei denen gehäuft behandlungsbedürftige Herpes-zoster-Erkrankungen auftreten, trotz der Warnung offenbar nicht verhindern. Ein therapeutischer Vorteil von Brivudin gegenüber dem Standardmittel zur Zosterbehandlung, Aciclovir (ZOVIRAX, Generika), ist nicht belegt (vgl. a-t 2007; 38:

* Das Antimykotikum Flucytosin wird von der Pilzelle aufgenommen und dort in 5-FU umgewandelt.

A 4330 E Postvertriebsstück Entgelt bezahlt
A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Aciclovir:
ZOVIRAX
(A, CH)

Amoxicillin:
CLAMOXYL
(A, CH)

Brivudin:
MEVIR
(A)
BRIVEX
(CH)

Capecitabin:
XELODA
(A, CH)

Flucytosin:
ANCOTIL
(A, CH)

47-8). Unseres Erachtens kann nur die Marktrücknahme des entbehrlichen Brivudin Krebspatienten zuverlässig vor der lebensbedrohlichen Wechselwirkung schützen.

Nebenwirkungen

MOXIFLOXACIN (AVALOX U.A.): NUR NOCH RESERVESTATUS

Wegen Sicherheitsbedenken hat die europäische Arzneimittelbehörde EMEA die Indikationen von Moxifloxacin (AVALOX u.a.) per os eingeschränkt. Der Gyrasehemmer darf bei akuter Sinusitis und Exazerbation einer chronischen Bronchitis nur noch eingenommen werden, wenn andere Antibiotika nicht angewendet werden können oder versagt haben, bei ambulant erworbener Pneumonie nur, wenn andere Mittel nicht verwendet werden dürfen. Hintergrund ist ein erhöhtes Risiko schwerer Leberschäden unter Moxifloxacin. Zudem soll in den Fach- und Gebrauchsinformationen künftig nicht nur vor tödlichem Leberversagen gewarnt werden, sondern auch vor schweren Hautreaktionen, Herzinsuffizienz bei Frauen und dem Risiko von Diarrhöen.¹ Erst im Februar hatte Hersteller Bayer in einem Rote Hand Brief vor lebensbedrohlichen, potenziell tödlichen Leberschäden einschließlich verzögerter, erst nach Beendigung der Behandlung auftretender Hepatotoxizität gewarnt sowie vor zum Teil tödlich verlaufenden bullösen Hautreaktionen wie STEVENS-JOHNSON-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN).² In der Vergangenheit mussten mehrere Gyrasehemmer wegen schwerer Störwirkungen an verschiedenen Organ-systemen vom Markt genommen werden, darunter 1999 Trovafloxacin (früher TROVAN) wegen Leberschäden (a-t 1999; Nr. 7: 77-8). Wir sehen für Moxifloxacin keinen Bedarf, da es ebenso wirksame, besser verträgliche Antibiotika wie Amoxicillin (AMOXYPEN, Generika) gibt, –Red.

5-Fluorouracil:
5-FLUOROURACIL
EBEWE
(A)
FLUOROURACIL
VALEANT
(CH)

Moxifloxacin:
AVALOX
(A)
AVALOX
(CH)

Tegafur + Uracil:
UFT
(A)

- 1 EMEA: Presseerklärung zu Moxifloxacin vom 24. Juli 2008
- 2 Bayer: Rote Hand Brief vom 11. Febr. 2008

arznei-telegramm® (Institut für Arzneimittelinformation),
Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20,
Email: redaktion@arznei-telegramm.de und vertrieb@arznei-telegramm.de

Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. H.R. GIECK, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. JUCHE, B. KERN, Apothekerin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das **arznei-telegramm®** (a-t) erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Das a-t wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 €, für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 €.

Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €.

Ausland: zzgl. 7,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2008, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Ampicillin:
BINOTAL
(A)
AMPICILLIN
MEPHA
(CH)

Ciprofloxacin:
CIPROXIN
(A, CH)

Diclofenac:
VOLTAREN
(A, CH)

Magaldrat:
RIOPAN
(A, CH)

Magnesium:
MAGNESIUM
DIASPORAL
(A, CH)

Methotrexat:
METHOTREXAT
LEDERLE
(A, CH)

Norfloxacin:
ZOROXIN
(A)
NOROXIN
(CH)

Ofloxacin:
TARIVID
(A, CH)

Pefloxacin:
PEFLACINE
(A, CH)

Sumatriptan:
IMIGRAN
(A, CH)

Vitamin B₁₂:
VITAMIN B₁₂
LANNACHER
(A)
VITAMIN B₁₂
GATTIKER
(CH)

Vitamin C das Risiko, am Schlaganfall zu sterben, gegenüber einer Vitamin-C-Zufuhr unter 28 mg pro Tag um die Hälfte. Eine Korrelation zwischen Sterblichkeit an koronarer Herzerkrankung und Aufnahme des Antioxidans ergibt sich nicht. Die Aussagefähigkeit epidemiologischer Daten bezogen auf einen einzelnen Nahrungsbestandteil erscheint begrenzt. Vorläufig stärken die neuen Erkenntnisse aber die Gewißheit, daß Vitamin-C-reiche Nahrungsmittel wie Obst und Gemüse nicht nur gut schmecken, sondern auch gesund sein könnten (BULPITT, C. J.: Brit. Med. J. **310** [1995], 1548/ati d).

Ist die intramuskuläre Injektion überholt? Gemessen an der Zahl der Verabreichungen hat die 1882 eingeführte intramuskuläre (i.m.) Injektion heute noch Bedeutung. Komplikationen beinhalten Nervenschäden, versehentliche intraarterielle Injektion, Hämatome, Fettgewebnekrosen, Abszesse und Sepsis. In einer Schweizer Klinik werden zwischen 1988 und 1993 sechs Patienten mit Staphylococcus-aureus-Sepsis behandelt, die zuvor ein nichtsteroidales Antirheumatikum, am häufigsten Diclofenac (VOLTAREN u.a.), ein Depot-Kortikoid oder Ampicillin (BINOTAL u.a.) in die Glutealregion injiziert bekommen hatten. Eine Patientin verstirbt, zwei leiden noch jahrelang unter wiederaufflammenden Abszessen und septischen Schüben. Besonders für Menschen im Rentenalter ist die Gefahr einer nicht beherrschbaren Staphylococcus-aureus-Sepsis mit einem Mortalitätsrisiko von über 60% groß. Erhöhte Infektanfälligkeit, Diabetes mellitus, metastasierende Karzinome, chronische Niereninsuffizienz und verschiedene Dermatitisformen scheinen der Staphylokokkensepsis Vorschub zu leisten. Neben nichtsteroidalen Entzündungshemmern gelten #9 Depotkortikoide, Antibiotika und Vitamin B₁₂ (CYTOBION u.a.) als komplikationsträchtig bei Verabfolgung in die Muskulatur. Verzicht auf überflüssige Injektionen ist der beste Schutz. Nach Einnahme einer wässrigen Diclofenac-Lösung werden die maximalen Plasmakonzentrationen genauso rasch (10 bis 20 Minuten) erreicht wie nach i.m.-Gabe. Arzneimittel sollen nur intramuskulär injiziert werden, wenn keine enterale oder intravenöse Alternative besteht, gewichtige Compliance-Probleme vorliegen, die Einnahme per os unmöglich (z.B. Erbrechen) oder ein venöser Zugang schwer zu finden (z.B. Pädiatrie) ist (ROSSI, L., D. CONEN: Schweiz. Med. Wochenschr. **125** [1995], 1477/ati d).

Magnesiumpräparate und Selbstmedikation: 1993 lag MAGNESIUM VERLA mit 5 Millionen Packungen auf Rang 14 der meistverkauften Arzneimittel (a-t 9 [1994], 82). Hersteller nennen für die auch bei Laien beworbenen Magnesiumpräparate Phantasieindikationen wie Lipidsenkung, Asthma, Hypertonie, Leberzirrhose, Migräne, Menstruationsbeschwerden, Depression, Schwindel und Lärmempfindlichkeit. Es handelt sich jedoch nicht um harmlose Placebodarreichungen. Erkrankungen des oberen Magen-Darm-Trakts und gleichzeitige Einnahme motilitätshemmender Mittel wie Anticholinergika können die Aufnahme von Magnesium aus dem Darm deutlich erhöhen mit dem Risiko einer Hypermagnesiämie auch bei normaler Nierenfunktion. Symptome einer Überdosierung betreffen den Verdauungstrakt (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung bis zum Darmverschluss), die Atmung (Atemlähmung), das ZNS (Muskelschwäche, Reflexausfälle, Lähmungen, Verwirrtheit, Koma) und das Herz (Bradykardie, Herzstillstand). Einige dieser Folgen wie Übelkeit oder zunehmende Darmlähmung können von Betroffenen fehlgedeutet werden und Anlaß sein, die Dosis der rezeptfreien Präparate zu erhöhen. Da das klinische Erscheinungsbild der Magnesiumüberladung viele Erkrankungen nachahmt, werden Intoxikationen leicht verkannt und bei Erhebung der Vorgeschichte nicht berücksichtigt. Laien halten die im

Rahmen der Selbstmedikation eingenommenen magnesiumhaltigen Präparate einschließlich Antazida wie Magaldrat (RIOPAN u.a.) häufig nicht für erwähnenswert (FUNG, M. C. et al.: Arch. Fam. Med. **4** [1995], 718/ati d).

Netzwerk aktuell

Migränemittel Sumatriptan (IMIGRAN) und das Auge: Bei einer 23jährigen Frau mit Hämangiom im Bereich des Sehzentrums verschlechtern sich die Gesichtsfeldausfälle nach einmaliger Injektion des Migränemittels Sumatriptan (IMIGRAN) drastisch mit Hemianopsie links. Zuvor waren die seit zehn Jahren bekannten geringen Gesichtsfeldausfälle des linken Auges als Folge eines STURGE-WEBER-Syndroms unter regelmäßiger augenärztlicher Kontrolle unverändert (NETZWERK-Bericht 6700). Ein 69jähriger Rentner, dem seit Kindheit Migräneanfälle zu schaffen machen, erleidet nach Injektion von Sumatriptan eine Thrombose des linken Auges mit andauerndem 80%igen Sehkraftverlust (7139). Eine halbe Stunde nach erstmaliger Einnahme von 100 mg Sumatriptan wegen eines besonders schweren Migräneanfalls mit optischer Aura entwickelt eine 46jährige Augenärztin eine ischämische optische Neuropathie am linken Auge. Während die Sehfeldeinschränkung innerhalb eines Monats abklang, hält das Verschwommensehen nach einem Jahr noch an (CHIARI, M. et al.: Headache **34** [1994], 237). Über Gefäßveränderungen, pektanginöse Beschwerden, Herzinfarkt und Hemiparese in Verbindung mit Sumatriptan berichteten wir mehrfach (a-t 10 [1993], 100; 1 [1995], 7). Besonders bei Personen mit komplizierter Migräne scheint dieses Migränemittel die Neigung zu Gefäßspasmen im zerebrovaskulären Bereich zu verstärken. Der Serotoninagonist kann Linderung verschaffen, wenn andere medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft sind und soll u.E. nur dann verordnet werden.

Sehnenriß nach Norfloxacin (BARAZAN): Gyrasehemmer schädigen im Tierversuch die Grundsubstanz des Knorpels und führen zu Kollagenverlust. Ähnliche Abbauerscheinungen können auch für die bei Menschen beobachteten Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Sehnenrupturen verantwortlich sein (SZAREMAN, A. et al.: N. Engl. J. Med. **332** [1995], 193/ati d). Eine 73jährige Frau nimmt wegen einer seit knapp 20 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis Diclofenac (DICALAC u.a.), Methotrexat (METHOTREXAT LEDERLE u.a.) und Methylprednisolon (URBASON). Ein Harnwegsinfekt im März dieses Jahres wird mit Norfloxacin (BARAZAN) behandelt. Nach dreitägiger Einnahme erleidet sie eine Teilruptur der rechten Achillessehne. Zuvor bestanden im Bereich des rechten Hackens keine Beschwerden. Noch fünf Monate später ist das Gehen schmerzhaft, der sonographische Befund unverändert (NETZWERK-Bericht 8161). Das NETZWERK verzeichnet sechs weitere Berichte über Beschwerden an den Sehnen wie Tendovaginitis, Schmerzen an der Sehnenansatzstelle, Entzündung und Ruptur durch die Gyrasehemmer Ciprofloxacin (CIPROBAY; 7342, 7387), Ofloxacin (TARIVID; 7177), Pefloxacin (PEFLACIN; 6110, 7668) und das 1992 vom Markt genommene Temafloxacin (TEFLOX; 7532). Es handelt sich bei der seit Anfang der 90er Jahre häufiger beschriebenen Schädigung (a-t 11 [1992], 116 und 5 [1994], 47) offensichtlich um einen Klasseneffekt der Gyrasehemmer. Gleichzeitige Anwendung der potentiell ebenfalls sehnen-schädigenden Kortikosteroide erhöht möglicherweise das Risiko. Ältere Patienten sind häufiger betroffen. Bei ersten Schmerz- oder Entzündungszeichen im Bereich der Seh-

nen unter Einnahme von Gyrasehemmern ist die Therapie abbrechen. Die betroffenen Gliedmaßen sollen nicht belastet werden, bis sich die Beschwerden legen oder eine Tendinitis definitiv als Ursache ausscheidet (Curr. Probl. in Pharmacovig. 21 [1995], 8/ati d).

„Schlankheitsmittel“ mit Folgen: Seit Jahren haben obskure Methoden Konjunktur, die schnelles Abnehmen ohne Diät versprechen. „Rezepturen aus Appetitzügler, Abführmittel, Diuretikum, Schilddrüsenhormon, blutzuckersenkendem Mittel und Extrakten von Pflanzen und tierischen Organen, die ursprünglich aus der Feder des belgischen Arztes Dr. COESENS stammen und im Laufe der Zeit Variationen erfuhren (a-t 6 [1991], 55), werden inzwischen so häufig verordnet, daß der Verdacht auf illegale Massenherstellung nahe liegt. Apotheker dürfen die als bedenklich bekannten Rezepturen nach der Apothekenbetriebsordnung nicht beliefern. § 5 des Arzneimittelgesetzes verbietet das Inverkehrbringen bedenklicher Arzneimittel. Bei den bislang bekannt gewordenen Todesfällen dürfte es sich nur um die Spitze des Eisberges handeln. Entwässernde und stimulierende Bestandteile lassen rasch, aber nur kurzfristig erwünschte Wirkungen verspüren. Der appetitdämpfende und „fitmachende“ Effekt versiegt innerhalb weniger Wochen durch Gewöhnung. Statt gesundheitlich sinnvoller Maßnahmen – Umstellung von Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten – gehen Übergewichtige, die nicht selten an Herz- und Kreislaufstörungen leiden, das Risiko von Abhängigkeit und schweren Folgeschäden ein. Bei einer 46jährigen, die Dr. COESENS nach einer Zeitungswerbung insgesamt viermal aufsucht („Kosten pro Konsultation bar-cash 360 DM“), treten Haarausfall, Schlafstörungen, Herzrasen, Zittern, Durchfälle, Sehstörungen, Hyperthyreose, Blutdruckentgleisung und Elektrolytstörungen auf. Sie wird von dem Mittel abhängig (NETZWERK-Bericht 7658). Eine 60jährige Hamburgerin entwickelt unter der COESENS-Rezeptur innerhalb eines halben Jahres eine behandlungsbedürftige iatrogene Hyperthyreose und hypochrome Anämie. Nach Angaben ihrer Familie wirkt sie zerfahren und wird psychisch auffällig. Uneinsichtig nimmt sie die Kapseln weiter. Die berichtende Internistin rechnet „mit erheblichen Entzugssymptomen“ (8081). Eine praktische Ärztin beschreibt eine Frau, die nach dreiwöchiger Einnahme von STOFFWECHSELKURKAPSELN Nr. 120 und Nr. 160, Varianten der COESENS-Rezeptur, über Herzrasen und Engegefühl in der Brust klagt. Eine kardiologische Abklärung ergibt eine schwere koronare Herzkrankheit, die eine Koronarangioplastie erforderlich macht (8154).

Nebenwirkungen

DARMEINENGUNGEN DURCH NIEDRIGDOSIERTE PANKREATINPRÄPARATE

Entzündungen, Fibrosen und Strikturen des Darmes nach Einnahme hochdosierter Pankreatinzubereitungen (PANZYTRAT 25.000 u.a.) veranlaßten im vorigen Jahr die US-amerikanische Gesundheitsbehörde, Präparate mit mehr als 20.000 F.I.P.-Einheiten Lipase vom Markt zu nehmen (a-t 2 [1994], 24 und 4 [1994], 37). Patienten mit der erblichen Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose erhalten bei Pankreasinsuffizienz seitdem niedriger konzentrierter Präparate in größerer Stückzahl.

Auch Zubereitungen geringer Enzymmenge werden mit schweren Kolonfibrosen in Verbindung gebracht. Einer von zwei betroffenen Säuglingen erhält im Alter von neun

A 4330 E Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Petzower Str. 7, D-14109 Berlin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Pankreatin: PANKREON FORTE (A) PANZYTRAT 25.000 (CH)

arznei-telegramm, Petzower Str. 7, D-14109 Berlin (Institut für Arzneimittelinformation), Telefax: 030 - 8 05 42 03

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), Prof. Dr. med. H. GLOSSMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. U. M. MOEBIUS, S. NITSCHKE, Ärztin

Das arznei-telegramm erscheint monatlich. Bezug im Jahresabonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 86,- DM, für Studenten 60,- DM (Nachweis jährlich erforderlich). Für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 172,- DM. Ausland bei Zahlung mit EC-Scheck Zusatzkosten 10,- DM, sonst 25,- DM. Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die im arznei-telegramm gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1995, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Einem Teil der Auflage liegt eine Verlagsbeilage bei.

Monaten zuletzt täglich 30 Kapseln eines 10.000 F.I.P.-Einheiten Lipase u.a. enthaltenden Präparates (entspricht 45.000 F.I.P.-E Lipase/kg). Ihm muß ein fibrös verengter Dickdarmabschnitt entfernt werden. Unveränderte Enzympellets im Stuhl lassen auf unzuverlässige Auflösung der magensaftresistenten Zubereitung im Darm des Säuglings schließen.¹

Hersteller von Pankreatin-Präparaten sehen einen Zusammenhang der Schädigung mit den verwendeten extrem hohen Dosen. Der Liverpoolsche Pathologe, der als erster die Darmschäden beschrieben hat, verdächtigt als Auslöser den magensaftresistenten Überzug der Zubereitungen. Sowohl die hoch- als auch die niedrigdosierten Präparate, die zu Darmschäden führten, enthalten ein Kopolymerisat von Methacrylsäure (EUDRAGIT L 30 D). Ethylacrylat, eine monomere Verunreinigung des Methacrylsäurepolymers, verursacht im Versuch an Ratten Magen-Darm-Schäden einschließlich Entzündung der Submukosa, Ulzeration und Erosion. Für Produkte mit anderem magensaftresistentem Überzug, z.B. für KREON, sollen bislang keine Kolonfibrosen berichtet worden sein.²

FAZIT: Der Verzicht auf hochdosierte Pankreatin (PANZYTRAT u.a.)-Zubereitungen schützt offenbar nicht vor Dickdarmentzündungen und -fibrosen, wenn Kinder mit Pankreasinsuffizienz infolge Mukoviszidose statt dessen eine höhere Stückzahl niedrigdosierter Präparate einnehmen. Der verbreitete enthaltene magensaftresistente Überzug mit Kopolymerisat von Methacrylsäure* (EUDRAGIT L 30 D) kommt als mögliche Ursache der Darmstrikturen in Frage.

Pankreasenzyme sollen nicht höher dosiert werden als für eine adäquate Fettresorption gerade erforderlich ist. 15.000 Lipaseeinheiten pro kg Körpergewicht und Tag dürfen nur im Ausnahmefall überschritten werden.

1 JONES, R. et al.: Lancet 346 (1995), 499

2 VAN VELZEN, D.: Lancet 346 (1995), 499

* Kopolymerisat von Methacrylsäure ist enthalten in CHOLSPASMINASE N, METEOPHYT FORTE, NUTRIZYM N, PANGROL, PANKREATAN (FORTE) N, PANPUR, PANZYNORM FORTE-N, PANZYTRAT u.a. In Deutschland sollen bislang keine Kolonstrikturen bekannt geworden sein.

- Waren- R 10 HOLDAAS, H. et al.: Lancet 2003; 361: 2024-31
 zeichen in 11 Dieckmann: Fachinformation ZOCOR/ZOCOR FORTE; Stand Dez. 2005
 Östereich 12 Bristol Myers Squibb: Fachinformation PRAVASIN PROTECT; Stand
 und Schweiz Okt. 2005
 (Beispiele)

Azetyl-
salizylsäure:
ASPIRIN
(A, CH)

Cipro-
floxacin:
CIPROXIN
(A, CH)

Clopidogrel:
PLAVIX
(A, CH)

Co-
trimoxazol:
BACTRIM
(A, CH)

Levo-
floxacin:
TAVANIC
(A, CH)

Moxi-
floxacin:
AVELOX
(A)
AVALOX
(CH)

Ofloxacin:
TARIVID
(A, CH)

Phenpro-
coumon:
MAR-
COUMAR
(A, CH)

Tibolon:
LIVIEL
(A)
LIVIAL
(CH)

Kurz und bündig

Orale Antikoagulanzen weiterhin Antithrombotika der Wahl bei chronischem Vorhofflimmern: Patienten mit chronischem Vorhofflimmern haben bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz oder hohem Alter ein jährliches Risiko von 3% bis 7%, einen Schlaganfall zu erleiden. Etwa 32 Patienten müssen ein Jahr lang die in Leitlinien empfohlenen oralen Antikoagulanzen wie Phenprocoumon (MARCUMAR u.a.) einnehmen, um einen Schlaganfall zu verhüten (SINGER, D.E. et al.: Chest 2004; 126: 429S-56S). Das Risiko für Blutungen steigt jedoch: Intrakranielle Blutungen betreffen bei über 75-Jährigen jährlich bis zu 1,8% gegenüber 0,8% unter Azetylsalicylsäure (ASS; ASPIRIN u.a.; Number needed to harm [NNH] = 100). ASS wirkt jedoch weniger gut und wird nur bei Patienten mit niedrigem Risiko empfohlen. Der Nutzen einer „doppelten“ Thrombozytenaggregationshemmung ist unklar und wird in der aktuell veröffentlichten ACTIVE-W*-Studie untersucht: 11.706 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risiken wie vorangegangenen Schlaganfall oder Herzinsuffizienz nehmen entweder täglich 75 mg bis 100 mg ASS plus 75 mg Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX) ein oder alternativ Antikoagulanzen mit INR-Zielwerten zwischen 2,0 und 3,0. Primärer Endpunkt sind das erste Auftreten eines Schlaganfalls, anderer systemischer Embolien oder eines Herzinfarktes sowie vaskulär bedingter Tod. Die offen durchgeführte Studie (nur die Endpunkte werden verblindet evaluiert) wird nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,3 Jahren abgebrochen, da sich die Antikoagulation als überlegen erweist: Der primäre Endpunkt tritt pro Jahr unter der kombinierten Aggregationshemmung bei 5,6%, unter Antikoagulation bei 3,9% der Patienten auf (relatives Risiko [RR] 1,44; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,18-1,76). Insbesondere das Risiko für Insulte steigt (2,9% versus 1,4%)*, während kein Unterschied bei der Mortalität zu erkennen ist (3,8% vs. 3,8%). Überraschenderweise sind Blutungen unter ASS plus Clopidogrel insgesamt häufiger als unter Antikoagulation (15,4% versus 13,2%), schwere Blutungen sind ungefähr gleich häufig (2,4% versus 2,2%). Drei Viertel aller Patienten haben vor Einschluss in die Studie bereits Antikoagulanzen eingenommen. Sie stellen somit eine ausgewählte Gruppe dar, die auf die Behandlung „eingespielt“ ist, was einen Vorteil (Bias) für die Behandlung mit Antikoagulanzen bedeuten kann. Doch auch Patienten, die neu eingestellt werden, erleiden unter ASS plus Clopidogrel numerisch häufiger ein Ereignis des primären Endpunktes (5,9% versus 4,7%, RR 1,27; 95% CI 0,85-1,89; The ACTIVE Writing Group: Lancet 2006; 367: 1903-12). Nach den aktuellen Daten ist die – in dieser Indikation ohnehin nicht zugelassene – doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel keine Alternative zur Antikoagulation bei gefährdeten Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, –Red.

USA – keine Zulassung von Tibolon (LIVIEL-LA) bei Wechseljahresbeschwerden: Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA erteilt der Firma Organon keine Zulassung für das synthetische Hormon Tibolon (LIVIELLA) zur Behandlung von Frauen mit Beschwerden in den Wechseljahren (Scrip 2006; Nr. 3163: 29). In Deutschland ist Tibolon seit 1999 zur Linderung von Estrogenmangelsymptomen bei Frauen zugelassen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt. In anderen Ländern der

EU dient Tibolon auch als Mittel der zweiten Wahl zur Prophylaxe der Osteoporose. Die als „verträgliche Alternative“ zur Hormonerersatztherapie beworbene Hormonvariante (a-t 2004; 35: 71-2) erhöht im Vergleich zur Nichteinnahme von Hormonen die Häufigkeit von Brust- und Endometriumkarzinomen (a-t 2005; 36: 52). Nach Zwischenauswertungen der Anfang 2006 abgebrochenen LIFT*-Studie steigert Tibolon in der halben hierzulande empfohlenen Tagesdosis das Schlaganfallrisiko (a-t 2005; 36: 102): Über einen Zeitraum von fünf Jahren sind demnach etwa 12 zusätzliche Schlaganfälle pro 1.000 Frauen zu erwarten. Entsprechende Hinweise müssen jetzt in die deutsche Produktinformation von LIVIELLA aufgenommen werden (BfArM, Pharmakovigilanz-Aktuell vom 20. Juni 2006). In den USA plant Organon offensichtlich keinen erneuten Zulassungsversuch. Eine Therapielücke entsteht dadurch unseres Erachtens nicht. Wir sehen für das Steroid mit östrogenen, gestagenen und androgenen Begleitwirkungen keine Indikation.

Augentropfen – einer genügt: In Gebrauchsinformationen von Augentropfen wird bisweilen noch empfohlen, dass pro Dosis jeweils ein oder zwei Tropfen in das Auge einzuträufeln sind (z.B. bei den Levofloxacin-haltigen OFTAQUIX Tropfen oder den Dexamethason-haltigen ISOPTO-DEX Tropfen). Ein einziger Tropfen dürfte aber generell ausreichen. Das Volumen eines Tropfens hängt von der Viskosität der Lösung ab, dem Design des Tropfers und der Tropftechnik des Patienten. Durchschnittlich entspricht ein Tropfen 35 µl bis 50 µl, bisweilen aber auch bis 75 µl. Das Auge kann aber nur etwa 30 µl aufnehmen, sodass bereits ein Tropfen eine „Überdosierung“ bedeuten kann. Ein zweiter Wäscht nur den ersten aus. Auf jeden Fall verdoppelt er die Kosten. Sollen verschiedene Augentropfen eingeträufelt werden, ist ein Mindestabstand von fünf Minuten einzuhalten (Med. Lett 2006; 48: 49).

Netzwerk aktuell

Suizidalität unter Levofloxacin (TAVANIC) und anderen Gyrasehemmern: Eine 18-jährige Frau mit Pyelonephritis wird nach Umstellung von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) auf Levofloxacin (TAVANIC) depressiv und entwickelt nach fünftägiger Einnahme akute Suizidgedanken. Diese verschwinden nach Wechsel auf Co-trimoxazol (CO-TRIM u.a.). Der jungen Frau waren Selbsttötungsideen bislang fremd (NETZWERK-Bericht 13.283). Bereits zwei Stunden nach der ersten Einnahme von Levofloxacin leidet eine 22-Jährige akut unter Suizidvorstellungen sowie erneut bei Reexposition zwei Tage später (11.085). Psychische Störwirkungen wie Halluzinationen, Depression oder Psychose gelten als Gruppeneffekt von Gyrasehemmern. Über Selbsttötungen in Verbindung mit dieser Stoffgruppe berichteten wir bereits vor Jahren (a-t 1995, Nr. 8: 87-8). Im NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION dokumentieren wir sechs Suizide (6.410 bis 6.415), einen Suizidversuch (8.181) und dreimal Suizidgedanken (8.234, 8.313, 8.661) in Verbindung mit Ofloxacin (TARIVID u.a.). Unter Ciprofloxacin töteten sich drei Patienten (7.535, 8.119, 8.215), einer überlebt den Sprung aus dem zweiten Stock (2.697), eine Frau möchte sich nach Einnahme der ersten Tablette vergiften (10.392). Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die 2004 eine Warnung veröffentlichte (Dt. Ärztebl. 2004; 101: A1618-9), liegen 44 Berichte zu suizidalen Gedanken und Handlungen unter Gyrasehemmern vor. Auch die jüngste Variante Moxifloxacin (AVALOX) ist betroffen (AkdÄ: Schreiben vom 22. Juni 2006). Während Bayer bislang auf einen entsprechenden Hinweis verzichtet (Bayer: Fachinformation AVALOX; Stand Apr. 2005), wird neuerdings in der Fachinformation von TAVANIC vor „suizidalen Gedanken und Handlungen“ gewarnt. „Selbstgefährdendes

* ACTIVE = Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events. Die Arbeit ist Teil eines größeren Studienprogramms.

** Alle Ergebnisse werden auf ein Jahr bezogen angegeben.

* LIFT = Long term intervention on fractures with tibolone

erhalten" trete „manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin" auf (Sanofi Aventis: Fachinformation TAVANIC, Stand März 2006).

Nebenwirkungen

INFLIXIMAB (REMICADE): HEPATOSPLENALES T-ZELL-LYMPHOM

Im Juni berichteten wir über eine Metaanalyse, nach der die Anti-Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antikörper ▼Adalimumab (HUMIRA) und Infliximab (REMICADE) dosisabhängig das Risiko von Malignomen und schweren Infektionen erhöhen, und fassten den Kenntnisstand zum nach wie vor bestehenden Verdacht auf Auslösung von Lymphomen zusammen (a-t 2006; 37: 59-60). Unmittelbar nach Redaktionsschluss warnen die Infliximab-Hersteller Essex Pharma und Centocor in einem Rote-Hand-Brief vor hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten, die den monoklonalen Antikörper wegen Morbus CROHN anwenden.¹ Seit Zulassung von Infliximab 1998 sind in den USA sechs Jugendliche bzw. junge Erwachsene zwischen 13 und 31 Jahren an dem seltenen peripheren T-Zell-Lymphom erkrankt, fünf sind daran gestorben. Neben einer jungen Frau sind ausschließlich männliche Patienten betroffen. Alle haben neben Infliximab zumeist mehrere Jahre lang die Immunsuppressiva Azathioprin (IMUREK u.a.) und/oder 6-Mercaptopurin (PURI-NETHOL) eingenommen. Die Anwendungsdauer des TNF- α -Blockers betrug, soweit bekannt, zwischen zwei Infusionen und vier Jahren.^{1,2}

In der medizinischen Literatur existieren insgesamt nur etwa 150 Berichte über das extrem aggressiv verlaufende Lymphom, das häufig junge Männer betreffen soll und meist innerhalb von zwei Jahren zum Tode führt. Einige der Patienten haben wegen einer Nierentransplantation zuvor mehrere Jahre lang Immunsuppressiva eingenommen.^{2,3} Die Erkrankung ist auch bei Patienten mit Morbus CROHN nach mehrjähriger Therapie mit Azathioprin beschrieben.^{4,5}

Zeitgleich mit Bekanntwerden der Verdachtsberichte hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Indikation von Infliximab auf Kinder ab sechs Jahren mit Morbus CROHN erweitert. Grundlage ist eine einjährige offene plazebokontrollierte Studie mit 103 Kindern.⁶ Hierzulande ist Infliximab weiterhin erst ab 18 Jahren zugelassen.

- 1 Essex Pharma/Centocor: Rote-Hand-Brief vom 7. Juni 2006
- 2 Essex Pharma: Schreiben vom 13. Juni 2006
- 3 BELHADJ, K. et al.: Blood 2003; 102: 4261-9
- 4 NAVARRO, J.-T. et al.: Leukemia & Lymphoma 2003; 44: 531-3
- 5 MITTAL, S. et al.: Eur. J. Haematol. 2006; 76: 531-4
- 6 Centocor (USA): Produktinformation REMICADE, Stand Mai 2006

FEHLBILDUNGEN DURCH ACE-HEMMER IM ERSTEN SCHWANGERSCHAFTSDRITTEL?

Dass die Einnahme von ACE-Hemmern wie Enalapril (XANEF u.a.) im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel ein fetales Syndrom mit vermindertem Fruchtwasser, intrauteriner Wachstumsverzögerung, schwerer Hypoplasie des Schädelknochens und Nierenversagen bis hin zum Tod des Neugeborenen hervorrufen kann, ist seit vielen Jahren bekannt (a-t 1992; Nr. 4: 40). Die Schädigung wird auf eine direkte Beeinträchtigung der fetalen Nierenfunktion durch Hemmung der Umwandlung von Angiotensin (AT) I zu Angiotensin II zurückgeführt und ist auch unter AT-II-Blockern beschrieben, die das Renin-Angiotensin-System an anderer Stelle unterbrechen.¹ ACE-Hemmer sind daher laut Rote Liste 2006 in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Einnahme ausschließlich im ersten Schwangerschaftsdrittel wird die Fetopathie allerdings nicht beobachtet.¹ Aus den bisher vorliegenden spärlichen Daten aus Einzelberichten und Fallserien lassen sich auch keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte ableiten.² Die Empfehlungen in den Fachinformationen

zur Anwendung von ACE-Hemmern im ersten Trimenon hierzulande sind widersprüchlich.

Jetzt wird erstmals eine epidemiologische Studie³ zu dieser Fragestellung veröffentlicht: In der mit öffentlichen Geldern geförderten retrospektiven Kohortenstudie werden die Daten von 29.507 zwischen 1985 und 2000 geborenen Kindern mit den Verwaltungsdaten und Krankenakten ihrer Mütter verknüpft. Alle Daten werden verblindet erfasst. Kinder, deren Mütter ausschließlich im 1. Schwangerschaftsdrittel einen ACE-Hemmer eingenommen haben, tragen demnach ein 2,7fach erhöhtes Risiko kongenitaler großer Fehlbildungen gegenüber Kindern, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft kein Antihypertensivum angewendet haben (18 [7,1%] von 209 versus 834 [2,6%] von 29.096; Risk Ratio 2,71; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,72-4,27)*. Die Einnahme anderer blutdrucksenkender Mittel im ersten Trimenon geht nicht mit einer gesteigerten Gefährdung einher.³ Neun der unter ACE-Hemmern beobachteten Anomalien betreffen das kardiovaskuläre System (Risk Ratio 3,72; 95% CI 1,89-7,30), drei das zentrale Nervensystem (Risk Ratio 4,39; 95% CI 1,37-14,02). Aufgrund möglicher Verzerrungen sind Frauen mit Diabetes ausgeschlossen, ebenso solche, die bekannte potenzielle Teratogene angewendet oder Antihypertensiva im 2. oder 3. Trimenon eingenommen haben. Die Zahl der beobachteten Fehlbildungen ist jedoch klein, und es bleibt offen, in welchem Ausmaß die verordneten Antihypertensiva tatsächlich eingenommen wurden. Das Ergebnis ist aber als Risikosignal zu werten und sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.^{1,3} Nach (versehentlicher) Exposition mit ACE-Hemmern im 1. Trimenon wird ein hochauflösender Ultraschall empfohlen. Ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch ist nicht gerechtfertigt.⁴

- 1 FRIEDMAN, J.M.: N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2498-500
- 2 SCHAEFER, C., SPIELMANN, H. (Hrsg.): „Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit“, 6. erw. Aufl., Urban & Fischer, München - Jena 2001, Seite 231-2
- 3 COOPER, W.O. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2443-51
- 4 SCHAEFER, C. et al. (Hrsg.): „Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit“, 7. Aufl., Elsevier/Urban & Fischer, München 2006 (erscheint im Aug. 2006, zit. nach SCHAEFER, C.: pers. Mitteilung vom 14. Juni 2006)

* Prozentangaben und Risk Ratios sind adjustiert.

arznei-telegramm (Institut für Arzneimittelinformation),
Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20,
Email: redaktion@arznei-telegramm.de und vertrieb@arznei-telegramm.de
Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH
Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), Dr. med. H.R. GIECK, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. JUCHE, B. KERN, Apothekerin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das *arznei-telegramm* erscheint monatlich und wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.
Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 €, für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 €.

Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €.
Ausland: zzgl. 7,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die im *arznei-telegramm* gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2006, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

