

arznei-telegramm®

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie
38. Jahrgang, 15. Juni 2007

6/2007

IM BLICKPUNKT 55

Fällt das Verbot der Laienwerbung für rezeptpflichtige Arzneimittel in Europa?

NEU AUF DEM MARKT 56

Orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer ▼Sitagliptin (JANUVIA)

THERAPIEKRITIK 57

▼HPV-Impfstoff GARDASIL: Wird der Nutzen überschätzt?

Memantin (AXURA, EBIXA) bei Morbus ALZHEIMER: negative Ergebnisse unterdrückt

VORSICHT DESINFORMATION 59

Enzymtest ▼„M2-PK“ – kein überlegener Screeningmarker für Darmkrebs

Qualitätskontrolle 60

Amitriptylin-Präparate (SAROTEN TABS u.a.) von guter Qualität

KURZ UND BÜNDIG 60

Elsevier – medizinischer Großverlag zieht sich aus Waffengeschäft zurück

NETZWERK AKTUELL 61

Gesichtsödeme unter Appetithemmer ▼Rimonabant (ACOMPLIA)

NEBENWIRKUNGEN 61

Antidiabetikum Rosiglitazon (AVANDIA): Verdacht auf Kardiotoxizität erhärtet

STICHWORTVERZEICHNIS

ACTOS	62	Herzinsuffizienz	62	RECORD-Studie	62
Amitriptylin	60	HPV-Impfung	57	Rimonabant	61
AVANDIA	61	Inkretine	56	Rosiglitazon	61
AXURA	59	JANUVIA	56	ScheBo Biotech AG	59
Darmkrebscreening	59	Kardiotoxizität	61	Screening	60
Datenunterdrückung	59	Laienwerbung	55	Sensitivität	60
Diabetes mellitus	56,61	M2-PK	59	Sitagliptin	56
DPP-IV-Hemmer	56	Memantin	59	Spezifität	60
DTCA	55	Metformin	56	STIKO	57
EBIXA	59	Morbus ALZHEIMER	59	Suizidalität	61
Elsevier	60	Negativstudien	59	Tegaserod	55
FUTURE-Studien	57	NICE	59	Typ-2-Diabetes	56,61
GARDASIL	57	Papillomviren, humane	57	VERHEUGEN	55
Gesichtsödem	61	Pharma-TV	55	Werbung	55
GlaxoSmithKline	61	Pioglitazon	56,62	Zervixdysplasien	57
Herzinfarkt	61	Qualitätsvergleich	60	Zervixkarzinom	57

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel, geringe Erfahrungen.

Im Blickpunkt

BALD AUCH IN DER EU? LAIENWERBUNG FÜR REZEPTPFLICHTIGE ARZNEIMITTEL

Eine Pilot-DVD gibt es bereits: Die Großkonzerne Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer und Procter & Gamble proben den Einstieg in die Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel beim Verbraucher. Geplant ist ein von der Industrie finanziertes Pharma-TV mit Gesundheitsnachrichten und detaillierten „Informationen“ der Pharmahersteller über ihre Medikamente.¹

„Information“ ist das Zauberwort, das das bislang geltende Werbeverbot für verschreibungspflichtige Arzneimittel beim Verbraucher aushebeln soll. Der Vizepräsident der Europäischen Kommission, Günter VERHEUGEN, verantwortl. für den Unternehmensbereich, bereitet das Terrain für „ein neues System zur Information von Patienten“². Das Vertrauen von Bürgern in Informationen durch die Industrie müsse gestärkt werden. Die bisherigen Informationen für Verbraucher seien „inakzeptabel“². Die existierenden Einschränkungen für die Heilmittelwerbung sollen angeblich bestehen bleiben. Patienten und Verbraucher hätten aber ein „legitimes Recht, die verfügbaren Informationen zu Arzneimitteln und Behandlungen“ zu erhalten.³ Schließlich habe die Pharmaindustrie die „Schlüsselinformationen“, die das Informationsdefizit beim Verbraucher beseitigen könnten, sie müsse sich aber auf die Beipackzettel beschränken.⁴ Wir sehen eher die „Schlüsselfunktion“ der Industrie, ungünstige Ergebnisse in den Firmentreffungen wegzuschließen und dadurch den Kenntnisstand zu verfälschen (vgl. z.B. Memantin [EBIXA u.a.], Seite 59).

Noch sind die USA und Neuseeland die einzigen Industrienationen, in denen Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel bei medizinischen Laien (Direct-To-Consumer-Advertising, DTCA) erlaubt ist. Fernsehwerbung ist besonders dominant: Im Durchschnitt sehen Amerikaner pro Jahr 16 Stunden DTCA im Fernsehen. Dies ist weit mehr Zeit, als sie beim Arzt verbringen. Nach Auswertung von 103 systematisch erfassten Werbesendungen werden die Produkte überwiegend (58%) als medizinischer Durchbruch angepriesen.⁵ Das ist typisches Marketinglatein: Von den in den Werbespots beworbenen 24 Arzneimitteln bewerten wir im Arzneimittelkursbuch nur 8 (33%) als Mittel der Wahl oder der Reserve, 15 (63%) als Variante ohne besonderen Stellenwert oder umstrittenes Therapieprinzip. Tegaserod (a-t 2000; 31: 82), das zur Behandlung des Reizdarmsyndroms beworbene 24. Medikament, ist inzwischen wegen drastischer Steigerung kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse gegenüber Placebo nicht mehr im Handel.⁶ Massive TV-Werbung dürfte dazu

beigetragen haben, dass Tegaserod 2005 in den USA zu den 200 meistverordneten Arzneimitteln gehörte.⁷ Attraktive junge Frauen ziehen ihre Shirts hoch und enthüllen den Bauch. Dort steht der Slogan: „Ich fühle mich besser“.⁸ Ist das die „Information“, die Verbraucher benötigen?

Wer will den ohnehin nur theoretischen Unterschied zwischen firmengesponserter „Information“ und „Werbung“ kontrollieren? In den USA prüft die FDA zumindest stichprobenartig Firmenwerbung, besteht auf Korrektur und verhängt ggf. empfindliche Geldbußen. Wahrscheinlich um strengere legislative Maßnahmen zu verhindern, bieten US-Firmen jetzt an, alle neuen Werbespots vor dem Senden der FDA zukommen zu lassen.⁹ Hierzulande bleiben zuständige Landesbehörden aber selbst dann untätig, wenn Firmen eindeutig gegen das Heilmittelwerbegesetz verstoßen (vgl. a-t 1999; Nr. 6: 59-60, 2001; 32: 116-7 und 2004; 35: 91-2).

Während in Europa Firmen und Behörden als Information verschleierte Direktwerbung etablieren wollen, erwägt die Regierung in Neuseeland, diese wieder abzuschaffen.¹⁰ In den USA gibt es Gesetzesinitiativen, DTCA einzuschränken, sie beispielsweise in den ersten zwei oder drei Jahren nach Markteinführung eines Arzneimittels generell zu verbieten.^{8,9} Dadurch sollen Ärzte genügend Zeit haben, sich über Neuerungen zu informieren und Erfahrungen zu sammeln. VERHEUGEN hingegen will die Folgen des Werbedrucks auf die Fachkreise abwägen. Ärzte sollen sich auf angeblich „besser und umfassender informierte Patienten einstellen ... – etwa auch dann, wenn es um Innovationen geht.“¹¹ Die Folgen sind absehbar: Die Arbeitsbelastung der Ärzte wird steigen, weil sie desinformierende Laienwerbung kommentieren und korrigieren müssen. Meiden hingegen die Ärzte solche Diskussionen und verordnen die beworbenen Produkte, verteuert dies oft die Therapie. Gleichzeitig verschlechtert sich die Therapiesicherheit, wenn auf bewährte Arzneimittel verzichtet wird.

Werbung beim Verbraucher für rezeptpflichtige Arzneimittel verschiebt das Gleichgewicht zwischen kommerziell gesteuerten und nicht kommerziellen Informationsquellen weiter in Richtung interessengesteuerter (Des-) Information. Lassen wir uns von Pfizer, VERHEUGEN und Co nicht ein X für ein U vormachen beziehungsweise nicht Werbung als „Information“ verkaufen. Wer glaubt im Ernst, dass Firmen Milliarden für so genannte Informationen ausgeben, wenn diese sich nicht rentieren würden, also das Geld durch Mehrabsatz der Produkte überproportional wieder hereinkäme?

1 BOSELEY, S.: The Guardian, 21. Mai 2007

2 VERHEUGEN, G.: Delivering better information, better access and better prices, Pharmaceutical Forum 29. Sept. 2006; zu finden über: <http://europa.eu>

3 VAN LIEROP, T.: Lancet 2007; 369: 1790

4 European Commission: Draft Report on Current Practice with Regard to Provision of Information to Patients on Medicinal Products, 19. Apr. 2007

5 FROSCH, D.L. et al.: Ann. Fam. Med. 2007; 5: 6-13

6 Novartis Pharma Schweiz AG: Pressemitteilung vom 30. Mai 2007

7 Worst Pills – Best Pills, Juni 2007: 47

8 SCHUCHMAN, M.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2236-9

9 Scrip 2007; Nr. 3266: 15

10 MANSFIELD, P.R. et al.: BMJ 2005; 330: 5-6

11 VERHEUGEN, G. beim Transatlantischen Business Dialog in Berlin, zitiert nach Ärzte Ztg. vom 11. Mai 2007

Neu auf dem Markt

NEUES ORALES ANTIDIABETIKUM: DPP-IV-HEMMER ▼SITAGLIPTIN (JANUVIA)

Seit April 2007 ist mit ▼Sitagliptin (JANUVIA) ein neues orales Antidiabetikum auf dem Markt, das wie das subkutan anzuwendende ▼Exenatide (BYETTA; a-t 2007; 38: 43-5) in das Inkretinhormonsystem eingreift. Anders als das Hormonanalogen Exenatide hemmt Sitagliptin den Abbau körpereigener Inkretine. Sitagliptin ist ausschließlich als Zusatz zu Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) oder einem Glitazon wie Pioglitazon (ACTOS) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen, wenn Diät und Bewegung zusammen mit der jeweiligen Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.¹

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Exenatide: BYETTA (A, CH)
Metformin: GLUCOPHAGE (A, CH)
Pioglitazon: ACTOS (A, CH)
Sitagliptin: JANUVIA (A)

Dosis	1 x tgl. 100 mg per os
Bioverfügbarkeit	ca. 87%, unabhängig von Nahrungsaufnahme
Spitzenspiegel (T_{max})	nach 1-4 Stunden
Verstoffwechslung	gering über CYP3A4 und CYP2C8
Ausscheidung	ca. 79% unverändert mit dem Urin, kontraindiziert bei Kreatininclearance unter 50 ml/min
Halbwertszeit	ca. 12 Std.
Interaktionen	Steigerung der Digoxinkonzentration um 18%

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: Fünf randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien³⁻⁷ werden von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) berücksichtigt. Die jetzt zugelassene Anwendung als Zusatzbehandlung wird in zwei Studien im Placebovergleich geprüft. Die HbA_{1c}-Werte der durchschnittlich 56 bis 57 Jahre alten Patienten liegen in diesen Untersuchungen unter Therapie mit Metformin⁵ oder Pioglitazon⁶ zu Beginn zwischen 7% und 10%. Unter der zusätzlichen Behandlung mit dem DPP-IV-Hemmer sind die HbA_{1c}-Werte (primärer Endpunkt) nach 24 Wochen 0,6% bis 0,7% niedriger als unter Placebo. Unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin ist üblicherweise eine Senkung des HbA_{1c} um 1% bis 1,5% zu erwarten.

Aus einem einjährigen direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid (in Deutschland außer Handel) jeweils zusätzlich zu einer Basisbehandlung mit Metformin leiten die Autoren „Nichtunterlegenheit“ des DPP-IV-Hemmers im Vergleich zum Sulfonylharnstoff ab.⁷ Dieser Schluss ist jedoch wenig untermauert: Zwar sinken in beiden Gruppen die HbA_{1c}-Werte um 0,7%. Ungefähr ein Drittel der Studienteilnehmer bricht jedoch die Teilnahme vorzeitig ab, unter Sitagliptin deutlich mehr wegen mangelnder Wirksamkeit (15% versus 10%). Zudem ist in der Kontrollgruppe die Dosierung von Glipizid nicht optimal ausgereizt. Die im Studiendesign vorgesehene Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff erachten wir als bedenklich (vgl. Seite 62).

Anders als bei Exenatide sinkt unter Sitagliptin das Körpergewicht nicht. Klinische Endpunkte sind nicht geprüft, die Relevanz des geringen Blutzuckerabfalls ist daher nicht beurteilbar. Die Qualität der Studienberichte ist mangelhaft: Informationen zu Randomisierungs- und Verblindungsverfahren werden nicht mitgeteilt, die Angaben zu den Basischarakteristika der Patienten sind zum Teil ungenügend. Verzerrungen können daher nicht ausgeschlossen werden.

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Gastrointestinale Störungen, Infektionen, Beschwerden im Bewegungsapparat und Hauterkrankungen sind in placebokontrollierten Studien unter 100 mg Sitagliptin häufiger als bei den Kontrollpatienten. Übelkeit (2,5% versus 2,2%) und Erbrechen (1,4% vs. 0,9%) treten häufiger auf als unter Placebo, aber im indirekten Vergleich seltener als unter Exenatide (a-t 2007; 38: 43-5). Bei Komedikation mit Pioglitazon nimmt die Häufigkeit peripherer Ödeme zu (4,0% vs. 2,8%), was auf eine Verstärkung der kardiovaskulären Toxizität des Glitazons (siehe Seite 61) hinweisen könnte.

Unterzuckerungen sind mit 1% bis 1,5% unter Sitagliptin seltener als unter Glipizid (30%). Ob sich wie bei Exenatide Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen häufen, ist nicht bekannt.

In einer Studie mit 65 Patienten, die an Niereninsuffizienz leiden, sterben fünf während der Behandlung unter Sitagliptin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

humaner Papillomvirus-Impfstoff: GARDASIL (A, CH)

Humaninsulin: HUMINSULIN „LILLY“ (A) HUMINSULIN (CH)

tin, vier von ihnen aufgrund kardialer Ereignisse. In der mit Plazebo beziehungsweise Glipizid behandelten Kontrollgruppe tritt nur ein Todesfall auf.⁷ Bereits eine mäßige Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate unter 50 ml/min) gilt für Sitagliptin als Kontraindikation.

Ungeklärt sind die langfristigen Auswirkungen der Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV, die nicht nur Inkretine abbaut, sondern auch am Stoffwechsel immunologisch wirksamer Proteine beteiligt ist. In einem Editorial zur Einführung von Sitagliptin in den USA wird Kritik an der Zulassung ohne publizierte Langzeitdaten geübt und das Potenzial für „unerwartete Konsequenzen“ als hoch eingeschätzt.⁸

KOSTEN: Die zusätzliche Verordnung von täglich 100 mg Sitagliptin (JANUVIA, 66 €/Monat) verteuert die Therapiekosten gegenüber Metformin allein (METFORMIN AL u.a.; 7 €/Monat, bei täglich 1.700 mg) um das Neunfache. Sitagliptin ist etwa 2,5fach teurer als humanes Mischinsulin (30/70; HUMINSULIN PROFIL III; 26 €/Monat bei 25 I.E./Tag) und halb so teuer wie das Inkretinmimetikum Exenatide (BYETTA; 125 €/Monat, bei 2 x tgl. 10 µg).

SITAGLIPTIN IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland		Österreich	
Sitagliptin				OP	Monat*	OP	Monat*
JANUVIA	MSD	28 Tbl.	zu 100 mg	61,65	66,05	91,85	98,41
Metformin							
METFORMIN AL	Aliud	120 Tbl.	zu 850 mg	14,86	7,43		
METFORMIN 1A PH.	1A Ph.	100 Tbl.	zu 850 mg			15,60	9,36
Exenatide							
BYETTA 10 µg	Lilly	1 Fpen	zu 600 µg	124,62	124,62	177,05	177,05
Humaninsulin							
HUMINSULIN PR. III	Lilly	5 Patr.	zu 300 I.E.	52,51	26,25	52,15	26,07

* Bei täglich einmal 100 mg Sitagliptin, zweimal 850 mg Metformin, zweimal 10 µg Exenatide beziehungsweise 25 I.E. Insulin 30/70.

■ Das seit April 2007 erhältliche orale Antidiabetikum ▼Sitagliptin (JANUVIA) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes ist ausschließlich als Zusatz zu Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) oder einem Glitazon zugelassen.

■ Der Hemmstoff der Dipeptidylpeptidase (DPP) IV senkt als Zusatz das HbA_{1c} im Vergleich zu Plazebo um 0,6% bis 0,8%. Es scheint damit wirkschwächer als Sulfonylharnstoffe oder Metformin zu sein. Ob der Effekt klinisch relevant ist, bleibt mangels Daten unklar.

■ Risikosignale ergeben sich aufgrund der potenziellen Steigerung der kardiovaskulären Toxizität von Pioglitazon und erhöhter Mortalität bei Nierenfunktionseinschränkung.

■ Die Konsequenzen einer langjährigen Hemmung des Enzyms DPP-IV, das auch beim Abbau immunologisch wirksamer Proteine eine Rolle spielt, sind unbekannt.

■ Ein therapeutischer Stellenwert des wirkschwachen Antidiabetikums ist nicht erkennbar.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Lilly: Fachinformation BYETTA, Stand Nov. 2006
- 2 EMEA: Europäischer Bewertungsbericht JANUVIA, Stand 26. März 2007
- R 3 ASCHNER, P. et al.: Diabetes Care 2006; 29: 2632-7
- R 4 RAZ, I. et al.: Diabetologica 2006; 49: 2564-71
- R 5 CHARBONNEL, B. et al.: Diabetes Care 2006; 29: 2638-43
- R 6 ROSENSTOCK, J. et al.: Clin. Ther. 2006; 28: 1556-68
- R 7 NAUCK, M.A. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2007; 9: 194-205
- 8 NATHAN, D.M.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 437-40

Therapiekritik

▼HPV-IMPfstoff GARDASIL: NUTZEN ZU HOCH EINGESCHÄTZT?

Als der Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV) ▼GARDASIL 2006 auf den Markt kam, lagen die beiden entscheidenden Phase-III-Studien FUTURE* I und II nicht vollständig veröffentlicht vor und waren noch nicht einmal

* FUTURE = Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

abgeschlossen (a-t 2006; 37: 117-9). Trotz unzureichender Datenlage beispielsweise hinsichtlich des klinischen Nutzens bei der Zielgruppe – Mädchen und junge Frauen, die noch keine sexuellen Kontakte hatten – sowie fehlender Langzeitdaten wurde die Vakzine in vielen Ländern rasch in nationale Impfprogramme aufgenommen. So gab die STIKO hierzu ihre Empfehlung der generellen HPV-Impfung für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren „aufgrund des großen öffentlichen Interesses ... ausnahmsweise vorab“ bekannt und nicht, wie sonst üblich, zum regulären Termin im Juli 2007.¹ Andernfalls wäre es uns vielleicht wie den Niederländern ergangen: Dort soll eine Entscheidung erst Ende des Jahres fallen. Doch der europäische GARDASIL-Vertreiber Sanofi Pasteur MSD übt mit einer gigantischen Werbekampagne über die Gefahren humaner Papillomviren („schütze deine Tochter“) in Radio und anderen Medien Druck auf niederländische Ärzte aus² und gibt einen Vorgeschmack auf das, was uns bevorsteht, falls die direkte Werbung bei Verbrauchern erlaubt werden sollte (vgl. Seite 55).^{*} In den USA hat Merck & Co. durch massive Lobbyarbeit erreicht, dass in vielen Staaten die Impfung aller Mädchen bereits als Voraussetzung für den Schulbesuch gefordert wird.⁴

Die jetzt erstmals vollständig vorliegenden Zwischenergebnisse aus FUTURE I und II^{5,6} lassen jedoch Ernüchterung hinsichtlich des Nutzens der Vakzine aufkommen und werden nicht nur von einem begleitenden Editorial als „bescheiden“ eingestuft.⁷⁻⁹ Zwar bestätigen die Auswertungen, dass GARDASIL Frauen zwischen 16 und 26 Jahren, die bis einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung nicht mit einem *im Impfstoff enthaltenen HPV-Typ* infiziert sind (Per-Protokoll-Population), innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von drei Jahren bis zu 100% vor dysplastischen Veränderungen aller Schweregrade an Zervix, Vulva und Vagina sowie vor Genitalwarzen durch *eben diesen HPV-Typ* schützt (primärer Endpunkt, siehe Tabellen 1 und 2, Seite 58). Auch zeigt sich erneut, dass die Impfung den natürlichen Verlauf einer bereits bestehenden Infektion oder Dysplasie assoziiert mit HPV 6, 11, 16 oder 18 nicht beeinflusst, also keinen frühen therapeutischen Effekt hat.^{5,6} Überraschend gering fällt der Nutzen von GARDASIL jedoch bei Betrachtung der *Gesamtzahl der Zervixdysplasien*, also *unabhängig vom HPV-Typ*, in der *Gesamtgruppe der Frauen* aus. Obwohl HPV 16 und 18 für 70% der höhergradigen Zervixdysplasien verantwortlich sein sollen,¹⁰ kommen diese Veränderungen unter der Vakzine insgesamt nur 17% seltener vor als unter Plazebo (siehe Tabelle 1).⁵ Werden nur *hochgradige Muttermunddysplasien* (mindestens CIN** 3) ausgewertet, die die geringste Wahrscheinlichkeit der Rückbildung haben und sich daher besser als Surrogatparameter für ein Zervixkarzinom eignen – CIN 2-Dysplasien bilden sich bei bis zu 40% zurück und werden in Leitlinien zum Teil als nicht unmittelbar therapiebedürftig eingestuft⁷ –, lässt sich weder in FUTURE II noch bei gemeinsamer Auswertung von vier Phase-2- und 3-Studien¹¹ mit mehr als 20.000 Frauen ein Nutzen der HPV-Vakzine statistisch sichern.

Dass der Einfluss von GARDASIL auf die Gesamtrate der Zervixdysplasien in der Gesamtgruppe so bescheiden ausfällt, könnte mehrere Gründe haben: Zum einen kann die Impfung ein Fortschreiten bereits vorhandener Infektionen oder Erkrankungen nicht verhindern. Das Risiko einer HPV-Infektion steigt mit der Anzahl der Sexualpartner. In FUTURE II waren etwa 20% der Teilnehmerinnen zu Studienbeginn mit HPV 16 und/oder 18 infiziert. 93% hatten schon einmal Geschlechtsverkehr, wobei mindestens die Hälfte nur einen oder zwei verschiedene Sexualpartner hatten. Frauen mit mehr als vier verschiedenen Partnern durften nicht teilnehmen.

* Die Marketingaktivitäten tragen bereits Früchte: Nach Aussagen der Firma übersteigen die Verkaufszahlen von GARDASIL in Europa alle Erwartungen. Besonders stark ist der Umsatz in den Ländern, in denen der Impfstoff rasch von nationalen Behörden empfohlen wurde, nämlich in Deutschland, Österreich und Schweden.³

** CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie; 1 leichte, 2 mäßiggradige, 3 hochgradige Dysplasie oder Carcinoma in situ.

Tab. 1: Wirksamkeit von GARDASIL gegen zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) und Adenokarzinome in situ

Zervixdysplasie	FUTURE I ^a			FUTURE II ^a		
	Rate Vakzine vs. Placebo		Effektivität (95% CI) ^b	Rate Vakzine vs. Placebo		Effektivität (95% CI) ^b
assoziiert mit HPV 16 oder 18 (in FUTURE I auch HPV 6, 11)						
Per-Protokoll-Population ^c (primärer Endpunkt)	0/2.241	65/2.258	100% (94 - 100)	1/5.305	42/5.260	98% (86 - 100)
Intention-to-treat-Population ^d	71/2.723	155/2.732	55% (40 - 66)	83/6.087	148/6.080	44% (26 - 58)
alle HPV-Typen						
Intention-to-treat-Population ^d	344/2.723	421/2.732	20% (8 - 31)	219/6.087	266/6.080	17% (1 - 31)
alle außer HPV 16, 18 (in FUTURE I auch HPV 6, 11)^e						
Intention-to-treat-Population ^d	273/2.723	266/2.732		136/6.087	118/6.080	

a FUTURE I⁶: CIN 1 und höher, FUTURE II⁶: CIN 2 und höher

b vs. = versus, CI = Konfidenzintervall

c Frauen, die bei Studienbeginn negativ im Hinblick auf die relevanten HPV-Typen waren und bis einen Monat nach Erhalt der dritten Dosis blieben, alle

drei Impfungen innerhalb eines Jahres erhalten und nicht gegen den Prüfplan verstoßen haben.

d alle randomisierten Frauen

e errechnet aus^{5,6}

Zum anderen wurde ein beträchtlicher Teil der Dysplasien in der Placebogruppe durch nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen verursacht,⁷ in FUTURE II beispielsweise 44%. Dazu passt das Ergebnis einer kürzlich publizierten US-amerikanischen Stichprobe an 2.000 Frauen zwischen 14 und 59 Jahren, in der die Prävalenz von HPV 16 und 18 wesentlich niedriger war als bisher angenommen.¹² Zudem gibt es Hinweise auf ein mögliches Replacement: In beiden FUTURE-Studien und zwei Metaanalysen^{11,13} ist die Zahl der Läsionen, in denen andere als die in GARDASIL enthaltenen HPV-Typen nachgewiesen werden, bei Geimpften konsistent numerisch höher als in den Placebogruppen.

Wie sich die HPV-Impfung über einen längeren Zeitraum als bisher untersucht auf die Gesamtzahl der höhergradigen Zervixdysplasien auswirkt, ob also der Effekt von GARDASIL mit der Zeit zunimmt oder abnimmt, weil entweder der Schutz nachlässt oder tatsächlich ein relevantes Replacement auftritt, wird in kontrollierten Studien nicht mehr zu klären sein, da schon vor Monaten damit begonnen wurde, die Placebogruppen der FUTURE-Studien ebenfalls zu impfen.¹⁴ Für die Per-Protokoll-Populationen, die die Zielgruppe – junge Frauen, die noch keinen Geschlechtsverkehr hatten – am ehesten repräsentieren, fehlen in beiden Publikationen und den Metaanalysen die entscheidenden Angaben zur Rate der Zervixdysplasien insgesamt, also durch alle HPV-Typen, obwohl diese Daten bekannt sein müssten. Ohne sie lässt sich aber letztlich weder der tatsächliche Nutzen der Impfung noch die Rolle anderer onkogener HPV-Typen zuverlässig bewerten.⁷

Hinsichtlich der **Verträglichkeit** von GARDASIL ergeben sich aus den FUTURE-Studien keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Mit Lokalreaktionen, besonders Schmerz, aber auch Rötung, Schwellung und Juckreiz, ist bei mehr als 80% zu rechnen, mit Fieber bei etwa 14%.^{5,6} In FUTURE II werden saisonale Allergien unter der Vakzine häufiger diagnostiziert als unter Placebo (2,2% vs. 0,4%).⁵ Bei 10- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen kommt es im direkten Vergleich signifikant häufiger zu Fieber als bei 16- bis 23-jährigen Frauen, während lokale Rötungen und Schmerzen deutlich seltener auftreten.¹⁵

Für Aufregung sorgten in den letzten Wochen die von einer Verbraucherschutzorganisation ins Netz gestellten in den USA bislang dokumentierten 1.637 Spontanberichte über mögliche unerwünschte Wirkungen, darunter 371 schwerwiegende Ereignisse wie Krampfanfall, Guillain-Barré-Syndrom und Fazialislähmung sowie drei Todesfälle. Nach Angaben der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) sollen zwei junge Frauen an thromboembolischen Ereignissen verstorben sein, die auch durch die von beiden Frauen gleichzeitig eingenommenen oralen Kontrazeptiva ausgelöst worden sein könnten. Ein Mädchen starb demnach an einer bereits vor der Impfung bekannten Myokarditis.¹⁶ Aus Australien kommen Berichte über Übelkeit, Schwindel, Ohnmacht und vorübergehende Lähmungserscheinungen, die von Ärzten und Behörden als Reaktion auf die Impfung an sich interpretiert und nicht auf den Impfstoff zurückgeführt werden.^{17,18}

Tab. 2: Wirksamkeit von GARDASIL gegen Genitalwarzen sowie intraepitheliale Neoplasien und Karzinome an Vulva und Vagina (aus FUTURE I⁶)

Läsionen	Rate Vakzine vs. Placebo		Effektivität (95% CI) ^b
assoziiert mit HPV 6, 11, 16, 18			
Per-Protokoll-Popul. ^c (prim. Endp.)	0/2.261	60/2.279	100% (94 - 100)
Intention-to-treat-Population ^d	28/2.723	102/2.732	73% (58 - 83)
alle HPV-Typen			
Intention-to-treat-Population ^d	104/2.723	157/2.732	34% (15 - 49)
alle außer HPV 6, 11, 16, 18^e			
Intention-to-treat-Population ^d	76/2.723	55/2.732	

b,c,d,e Erläuterungen siehe Tabelle 1

■ Nach den jetzt endlich vollständig veröffentlichten Zwischenergebnissen der FUTURE-Studien senkt die HPV-Vakzine ▼GARDASIL die Gesamtzahl höhergradiger Zervixdysplasien (CIN 2 und höher) bei Frauen zwischen 16 und 26 Jahren, die mehrheitlich bereits sexuelle Kontakte hatten, nur um 17% und damit deutlich weniger als erhofft. Für die als Surrogatparameter für ein Zervixkarzinom geeigneteren hochgradigen Dysplasien (CIN 3) lässt sich statistisch kein Effekt sichern.

■ Zervixdysplasien wurden in beiden Studien deutlich seltener als erwartet durch die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen verursacht.

■ Jungen Frauen bietet die Vakzine während der durchschnittlich dreijährigen Beobachtungszeit (fast) vollständigen Schutz vor Dysplasien aller Schweregrade an Gebärmutterhals, Vulva und Vagina sowie vor Genitalwarzen durch die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, sofern sie bis zum Abschluss der Grundimmunisierung nicht mit den entsprechenden Typen infiziert waren.

■ Die entscheidende Frage, wie sich GARDASIL in dieser Population (Per-Protokoll-Population), die am ehesten der Zielgruppe entspricht, nämlich junge Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr, auf die Gesamtzahl höhergradiger Zervixdysplasien auswirkt, wird jedoch nicht beantwortet, obwohl die Daten bekannt sein müssten.

■ Auf dieser Datenbasis ist es unmöglich, den Nutzen der Impfung und die Rolle anderer onkogener HPV-Typen abzuschätzen. Autoren, Hersteller und Behörden sind dringend gefordert, die Ergebnisse zur Gesamtzahl höhergradiger Zervixdysplasien in der Per-Protokoll-Population offenzulegen. Ohne diese Daten lässt sich eine Empfehlung von GARDASIL u.E. nicht begründen.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

1 Ständige Impfkommision (STIKO): Epid. Bull. 2007; Nr. 12: 97-103

2 SHELDON, T.: BMJ 2007; 334: 819

3 Brisbane Times vom 1. Juni 2007: <http://news.brisbanetimes.com.au/gardasil-beats-expectations-in-europe/20075901-g13.html>

4 Scrip 2007; Nr. 3237: 12

R 5 FUTURE II Study Group: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1915-27

R 6 GARLAND, S.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1928-43

R 7 SAWAYA, G.F., SMITH-McCUNE, K.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1991-3

- 8 Dt. Ärztebl. Online vom 11. Mai 2007; <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=28442>
- 9 MAUGH, T.H., CHONG, J.-R.: Los Angeles Times vom 10. Mai 2007
- 10 Sanofi Pasteur MSD: Pressemitteilung vom 1. Juni 2007
- M 11 FUTURE II Study Group: Lancet 2007; **369**: 1861-8
- 12 DUNNE, E.-F. et al.: JAMA 2007; **297**: 813-9
- M 13 JOURA, E.A. et al.: Lancet 2007; **369**: 1693-702
- 14 Medical News Today vom 27. Febr. 2007; <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=64007>
- R 15 BLOCK, S.L. et al.: Pediatrics 2007; **118**: 2135-45
- 16 Dt. Ärzteblatt Online vom 25. Mai 2007; <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=28591>
- 17 Canberra Times vom 23. Mai 2007; http://canberra.yourguide.com.au/printerFriendlyPage.asp?story_id=587650
- 18 CHAPMAN, S., McKENZIE, R.: BMJ 2007; **334**: 1195

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)
 Donepezil: ARICEPT (A, CH)
 Memantin: EBIXA (A, CH)

MEMANTIN (AXURA, EBIXA) BEI MORBUS ALZHEIMER: NEGATIVDATEN UNTERDRÜCKT

„Meine Mondlandung“ – so feiert Lundbeck in einer Werbung für EBIXA (Memantin) den auf einem Frühstücks-Toast zentrierten Marmeladenklecks eines Patienten mit ALZHEIMER-Demenz.¹ Tatsächlich ist Enthusiasmus jedoch fehl am Platz. Schon in den bislang veröffentlichten Studien sind die Daten zum Nutzen von Memantin (AXURA, EBIXA) wenig beeindruckend. Die europäische Zulassung des mit Amantadin verwandten „NMDA*-Rezeptorantagonisten“ vor fünf Jahren beruht überwiegend auf einer einzigen 28-wöchigen Studie mit 252 Patienten, die nur in einem der beiden primären Endpunkte positiv ausfällt.² Diese und eine kleine mit zwölf Wochen zu kurze Studie,³ die mehr Patienten mit vaskulärer Demenz als mit Morbus ALZHEIMER einschließt (a-t 2002; **33**: 91), reichten für die US-amerikanische Zulassung nicht aus.⁴ Erst nach Einreichen einer weiteren 24-wöchigen Studie mit 404 Patienten, in der Memantin zusätzlich zu seit mindestens einem halben Jahr eingenommenem Donepezil (ARICEPT) mit Placebo verglichen wird,⁵ erfolgte die Zulassung auch in den USA (a-t 2004; **35**: 18). Die amerikanische Zulassungsbehörde bewertet den Effekt jedoch in allen drei Studien als „gering“.⁶

Diesen drei publizierten Studien mit insgesamt 726 Patienten mit ALZHEIMER-Demenz stehen in der zugelassenen Indikation (moderate bis schwere ALZHEIMER-Demenz**^{7,8}) drei nicht veröffentlichte Negativstudien gegenüber, die sich über firmeneigene Studienregister auffinden lassen und insgesamt 873 Patienten umfassen:^{9,10}

■ Bereits seit 2003 ist eine sechsmonatige amerikanische Phase-III-Studie mit 350 ambulanten Patienten (MEM-MD-01) abgeschlossen. Weder die jeweils primär erfassten Alltagsfunktionen (ADCS-ADL19***, modifiziert) noch kognitive Funktionen, die mit einer speziell für schwere Beeinträchtigungen entworfenen Skala geprüft werden (SIB***), fallen unter täglich 20 mg Memantin besser aus als unter Placebo.⁹

■ In einer ebenfalls sechsmonatigen amerikanischen Studie mit 265 Alten- und Pflegeheimbewohnern (MEM-MD-22) finden sich bei sämtlichen geprüften Skalen keine signifikanten Unterschiede zwischen täglich 20 mg Memantin und Placebo.⁹

■ Auch in einer 16-wöchigen dritten Studie (Nr. 10116) mit 258 Patienten unterscheiden sich die primär geprüften kognitiven Funktionen (SIB) in der Memantin- nicht von denen in der Placebogruppe.¹⁰

Obwohl nur eine der drei unveröffentlichten Negativstudien (MEM-MD-01) in die Analyse des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) eingeht, kommt die-

* NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; entsprechender Rezeptor gehört zu den Glutamatrezeptoren.

** 2005 wurde die Indikation in Europa von „moderat schwer bis schwer“ (Mini Mental Test nach FOLSTEIN [MMSE] < 15 Punkte) auf „moderat bis schwer“ (MMSE < 20) erweitert, die beantragte Erweiterung auf leichte ALZHEIMER-Demenz dagegen ebenso wie in den USA zurückgewiesen.^{7,8}

*** ADCS-ADL19 = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living: Skala zur Erfassung der Alltagsaktivitäten. Modifizierte Form mit 19 items und maximal 54 Punkten. Höhere Punktzahl entspricht besserer Funktion.

SIB = Severe Impairment Battery; prüft kognitive Funktionen, geeignet vor allem bei MMSE-Werten < 15. Maximal erreichbar sind 100 Punkte.

ses für Memantin zu dem Resultat, dass „die absolute Größe der Unterschiede aller Ergebnisse bescheiden ist“ und die Evidenz nicht ausreicht, um eine klinisch relevante Wirksamkeit in der zugelassenen Indikation zu belegen.¹¹

Auch das NICE erhält unveröffentlichte Daten in der Regel nicht. Wie in Deutschland gelten diese auch in Großbritannien als Betriebsgeheimnis des Herstellers. Da das Institut von der britischen Arzneimittelbehörde jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer relevanter Studien erfährt, kann es den Anteil nicht publizierter Daten abschätzen. Für die meisten psychiatrischen Mittel wird deutlich, dass „weniger als die Hälfte, durchschnittlich möglicherweise nur ein Drittel der klinischen Studien veröffentlicht“ ist.¹² Nutzen und Schaden eines Arzneimittels können aber nur dann zuverlässig beurteilt werden, wenn alle Daten zugänglich sind. Tim KENDALL, Direktor des nationalen Zentrums für seelische Gesundheit in Großbritannien und maßgeblich an der Erstellung von Leitlinien des NICE beteiligt, beschreibt die Konsequenzen: Falls dieser Idealfall eines Tages erreicht werden sollte, könnte es sein, dass nicht viele Therapien übrig bleiben.¹²

■ Die Datenlage zur Wirksamkeit von Memantin (AXURA, EBIXA) bei moderater bis schwerer ALZHEIMER-Demenz ist auf der Basis der veröffentlichten Studien dürftig. Die gemessenen Effekte werden als „gering“ eingestuft.

■ Keine der Studien, in denen sich ein Nutzen nicht nachweisen lässt, ist publiziert. Die drei Negativstudien umfassen mehr als die Hälfte der Patienten aus Studien im zugelassenen Indikationsgebiet.

■ Unterdrückung von Negativdaten ist bei psychiatrischen Arzneimitteln verbreitet: Nicht einmal die Hälfte, durchschnittlich eher nur ein Drittel der klinischen Studien wird veröffentlicht. Eine seriöse Bewertung auf der Basis nur der veröffentlichten Daten ist nicht möglich.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Lundbeck: Werbung für EBIXA, Der Nervenarzt März 2007; **78**
- R 2 REISBERG, B. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; **348**: 1333-41
- R 3 WINBLAD, B., PORITIS, N.: Int. J. Geriatr. Psychiatry 1999; **14**: 135-46
- 4 Scrip 2002; Nr. 2785: 26
- R 5 TARIOT, P.N. et al.: JAMA 2004; **291**: 317-24
- 6 FDA/CDER: Medical Review Memantine, Stand Jan. 2003; http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda.htm
- 7 EMEA: Scientific discussion zu AXURA vom 15. Nov. 2005
- 8 Scrip 2005; Nr. 3076: 18
- 9 Forest Laboratories: <http://www.forestclinicaltrials.com>
- 10 Lundbeck Clinical Trial registry: <http://www.lundbecktrials.com>
- 11 NICE technology appraisal guidance 111, Nov. 2006
- 12 KENDALL, T., McGOEY, L.: Biosocieties 2007; **2**: 129-40

Vorsicht Desinformation

ENZYMTEST ▼ „M2-PK“ ÜBERLEGENER SCREENINGMARKER FÜR DARMKREBS?

„Blut im Stuhl-Test war gestern – Enzymtest M2-PK ist heute“¹, titelt ein Schreiben der Firma ScheBo Biotech AG, die derzeit intensiv ihren Testkit zur Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchung bewirbt. Mit dem Stuhltest wird die von Darmtumorzellen exprimierte Tumor-M2-Pyruvatkinase nachgewiesen. Bereits 2005 kritisierten wir, dass aussagekräftige Studien fehlen, die den Test als Screeningmethode prüfen (a-t 2005; **36**: 29-30).

Anlass für die Werbekampagne ist eine aktuell unter Beteiligung von Mitarbeitern des Deutschen Krebsforschungszentrums veröffentlichte Diagnosestudie.² Neues bietet die Arbeit indes nicht: Wie in früheren Studien werden lediglich Messergebnisse von 65 Patienten mit kolorektalem Karzinom denen von 917 gesunden Teilnehmern einer epidemiologischen Erhebung gegenübergestellt und daraus die Testeigenschaften des ▼M2-PK-Kits errechnet.

Die Studie erlaubt keine Aussagen zur Anwendbarkeit des Tests unter Screeningbedingungen und ist zudem mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet: Die Stuhlproben wer-

SCREENINGUNTERSUCHUNGEN: WIE SENSITIV? WIE SPEZIFISCH?

Bevölkerungsweite Screeningmaßnahmen (vgl. a-t 2006; 37: 115-7) haben gegenüber anderen diagnostischen Tests die Besonderheit, dass beschwerdefreie Menschen untersucht und in Abhängigkeit von den Ergebnissen weitere diagnostische Schritte veranlasst werden. Ideal wären Tests, die alle Erkrankten erkennen (Sensitivität = 100%) und gleichzeitig alle Gesunden als solche identifizieren (Spezifität = 100%). Solche Tests gibt es jedoch nicht. In der Regel verhalten sich beide Testeigenschaften gegenläufig. Zwar ist es wünschenswert, durch Screening möglichst viele Erkrankte herauszufiltern. Besonders nachteilig ist es aber dabei, wenn die Spezifität – die Fähigkeit, Gesunde als solche zu erkennen – zu niedrig ist. In einem solchen Fall erhält eine Vielzahl gesunder Menschen ein positives Testergebnis, was üblicherweise zu weiterführender invasiver und komplikationsträchtiger Diagnostik führt. Zudem bringt ein positives Testergebnis dann nur wenig zusätzliche Informationen, da wegen der relativen Seltenheit der gescreentten Erkrankung viel mehr „falsch positive“ als „richtig positive“ Ergebnisse auftreten.

Bei einer Prävalenz der Erkrankung bei 50- bis 79-Jährigen von 1%, einer angenommenen Sensitivität von 90% sowie einer Spezifität von 75% ergibt sich bei 1.000 Getesteten nebenstehendes Bild*. Das bedeutet: Von 10 Erkrankten werden 9 durch den Test erkannt. Allerdings kommt es auch bei 247 von 990 gesunden Testpersonen (25%) zu einem falsch positiven Testergebnis. Nur 9 von 256 positiv Getesteten (3,5%) sind demnach tatsächlich erkrankt. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Darmkrebs steigt also von 1% (Vortestwahrscheinlichkeit) auf 3,5% (Nachtestwahrscheinlichkeit). Ist das ein relevanter Zuwachs an Erkenntnis?

Ob sich Untersuchungen als Screeningmaßnahmen eignen, lässt sich letztlich nur durch große randomisierte kontrollierte Screeningstudien mit relevanten klinischen Endpunkten (z.B. darmkrebsbedingte Mortalität, Gesamtmortalität) belegen. Bisher ist beim Darmkrebscreening lediglich für den Test auf okkultes Blut im Rahmen solcher Screeningstudien eine (gleichwohl geringe) Verringerung der darmkrebsbedingten Mortalität nachgewiesen.

* Die eingesetzten Werte für Sensitivität und Spezifität leiten wir aus den aktuellen Studien ab. Es ist möglich, dass die Testeigenschaften bei Durchführung unter realen Screeningbedingungen schlechter ausfallen.

	krank	gesund
Test positiv	9	247
Test negativ	$\frac{1}{10}$	$\frac{743}{990}$

den unverblindet ausgewertet und zudem in den beiden Kollektiven unterschiedlich aufbereitet. Die Auswahlkriterien der erkrankten Patienten bleiben unklar, die Selektion der Kontrollen erscheint willkürlich.

Unter dem Strich kommt die Studie sogar zu ungünstigen Ergebnissen, die den Test als Screeningmethode disqualifizieren: Zwar liegt die Sensitivität (die Fähigkeit des Tests, Kranke als Kranke herauszufiltern) bei 85%. Die Spezifität, also die Wahrscheinlichkeit, mit der das Testverfahren Gesunde auch als solche erkennt, wird jedoch mit lediglich 79% angegeben. Jeder fünfte Gesunde weist also einen falsch positiven Test auf und müsste einer weiteren Diagnostik, sprich Koloskopie, zugeführt werden.

Die ungünstige Beurteilung wird durch eine aktuelle prospektive Studie gestützt.³ Bei 317 Personen, die sich aus unterschiedlichen Gründen (abdominelle Beschwerden, Vorsorge) einer Koloskopie unterziehen, wird vor der Untersuchung sowohl auf okkultes Blut als auch auf fäkales M2-PK untersucht. Auch in dieser Studie wird zwar für den M2-PK-Test eine relativ hohe Sensitivität für die Erkennung von Kolonkarzinomen errechnet (81%), aber eben auch eine schlechte Spezifität mit lediglich 71%.

Falsch positive Testergebnisse bei der Krebsfrüherkennung führen zu überflüssiger invasiver Folgediagnostik. Zudem sind die damit verbundenen Befürchtungen, die zu anhaltenden Ängsten und Depression führen können, ernst zu nehmende negative Konsequenzen.⁴ Ein positiver M2-PK-Test bleibt jedoch ohne Aussagekraft: Geht man davon aus, dass bei etwa 1% der Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 79 Jahren ein Dickdarmkrebs besteht (Prävalenz), so liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Darmkrebs bei positivem Ergebnis mit Tumor M2-PK lediglich bei 3% bis 4% (siehe Kasten). M2-PK wird zudem nicht nur bei Darmkrebs freigesetzt: Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Pouchitis oder Divertikulitis sowie gesunde Raucher weisen ebenfalls erhöhte Werte auf.^{2,3}

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amitriptylin: SAROTEN (A, CH)

■ Nach wie vor liegen für den ▼Tumor-M2-PK-Stuhltest keine randomisierten kontrollierten Screeningstudien vor.

■ Nach bisherigen Daten ist die Spezifität zu gering, als dass seine Anwendung im Rahmen von bevölkerungsweiten Screeningmaßnahmen vertretbar wäre.

■ Schaden durch unnötige Folgediagnostik ist zu erwarten, der Nutzen ist nicht belegt.

- 1 ScheBo Biotech AG: Schreiben vom April 2007
- 2 HANG, U. et al.: Br. J. Cancer 2007; 96: 1329-34
- 3 SHASTRI, Y.M. et al.: Int. J. Cancer 2006; 119: 2651-6
- 4 JATOI, I. et al.: Breast Cancer Res. Treat. 2006; 100: 191-200

Qualitätskontrolle

Amitriptylin (SAROTEN u.a.)-Präparate im Qualitätsvergleich: Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker überprüft in einer Reihenuntersuchung die pharmazeutische Qualität von 13 schnell freisetzenden Amitriptylin-Präparaten. Das Ergebnis überzeugt: Alle Proben entsprechen den Vorschriften der Arzneibücher. Der gefundene Wirkstoffgehalt liegt zwischen 93,3% und 98,2% der deklarierten Konzentration (vorgeschrieben sind 90% bis 110%). Die Präparate setzen nach 45 Minuten 93,9% bis 102,7% des Wirkstoffes frei (vorgeschrieben sind mindestens 75% der Deklaration; KAUNZINGER, A. et al.: Pharm. Ztg. 2007; 152: 1988-91). In der Tabelle vergleichen wir die Preise der geprüften Produkte in Packungen mit 100 Tabletten (Wirkstoffmenge als Base deklariert). Das einheitliche Preisniveau fällt auf. Wettbewerb um günstige Preise findet nicht statt:

	Handelsname	Euro	Handelsname	Euro
10 mg	AMINEURIN, Hexal	12,63	50 mg AMINEURIN, Hexal	23,19
	AMITRIPTYLIN BETA, Bet.	12,63	SAROTEN TABS, Bayer V.	25,26
	NOVOPROTECT, Merck d.	12,63		
25 mg	AMINEURIN, Hexal	16,49	66,3 mg AMITRIPTYLIN NEURAX.	28,75
	AMITRIPTYLIN BETA, Bet.	16,49		
	AMITRIPTYLIN-CT, ct	16,49	75 mg AMITRIPTYLIN-CT, ct	29,17
	NOVOPROTECT, Merck d.	16,49		
44,2 mg	SYNEUDON, Krewel M.	21,24	88,4 mg AMITRIPTYLIN-NEURAX.	34,52

Kurz und bündig

Elsevier – Medizinischer Großverlag zieht sich aus Waffengeschäft zurück: Reed Elsevier, der weltweit größte Anbieter von Fachzeitschriften und Fachbüchern, seit 1991 Besitzer von The Lancet, will endlich auf sein Geschäft mit Waffen verzichten. Bislang organisierte die Elsevier-Tochter Reed Exhibitions weltweit Waffennessen, z.B. in Großbritannien, Deutschland oder im Mittleren Osten. Nach längerer interner Auseinandersetzung trug The Lancet die 2005 begonnene Diskussion hierüber Anfang 2007 erneut in die Öffentlichkeit. Die Zeitschrift hat eine lange Tradition im Kampf gegen Bomben und Folter und erachtet Waffengeschäfte als ethisch unvereinbar mit der Herausgabe medizinischer Zeitschriften, die weltweit die Gesundheit fördern sol-

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Gliben-
clamid:
EUGLU-
CON
(A, CH)

Rimona-
bant:
ACOMPLIA
(A, CH)

Rosiglitaz-
on:
AVANDIA
(A, CH)

len (Lancet 2007; 369: 1403). Elsevier sah hingegen jahrelang keinen Interessenkonflikt. Erst die wachsenden Proteste und Boykottandrohungen haben den Großverlag einlenken lassen: Waffenausstellungen seien „nicht mehr kompatibel mit Elseviers Position als führender Verlag“ im Medizinbereich (SIVA, N.: BMJ 2007; 334: 1182/atd).

Netzwerk aktuell

▼**Rimonabant (ACOMPLIA) und Gesichtsoedeme:** Eine 32-jährige adipöse Frau entwickelt während der rund zweiwöchigen Einnahme des Appetithemmers ▼Rimonabant (ACOMPLIA; a-t 2006; 37: 77-8) Gesicht- und Scheidenödem sowie Urtikaria und Juckreiz am ganzen Körper, besonders vaginal. Erst acht Tage nach Absetzen sind die Symptome abgeklungen (NETZWERK-Bericht 14.364). Bei einer 62-Jährigen tritt zehn bis zwölf Stunden nach Einnahme eine Lippenschwellung mit Schleimhautreizung auf sowie Herzjagen und innere Unruhe. Zum Berichtszeitpunkt drei Tage später sind die Störwirkungen immer noch vorhanden (14.378). Die beschriebenen Beschwerden können als Symptomatik im Rahmen eines Angioödems verstanden werden. Von 86 Berichten zu Rimonabant an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) betreffen 40 psychiatrische Effekte, sechs davon Suizidalität*. Angioödeme sind dort bislang nicht dokumentiert (Schreiben vom 29. Mai 2007). Bei dem Appetithemmer handelt es sich allerdings um ein relativ neues Mittel, sodass seltene Störwirkungen unter Umständen erst während der breiten Anwendung nach Marktzulassung erkannt werden.

Nebenwirkungen

⚠️** MEHR HERZINFARKE UNTER ANTIDIABETIKUM ROSIGLITAZON (AVANDIA): Verdacht auf Kardiotoxizität erhärtet

Die blutzuckersenkende Therapie bei Typ-2-Diabetes soll Symptomen der Hyperglykämie und mikro- sowie makrovaskulären Folgeerkrankungen vorbeugen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Haupttodesursache bei diesen Patienten. Ein günstiger Einfluss der Blutzuckersenkung auf die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes ist bislang nicht nachgewiesen worden (a-t 2002; 33: 17-8). Jetzt erhärtet sich der Verdacht, dass das Antidiabetikum **Rosiglitazon (AVANDIA)** die Herzinfarktrate sogar steigern könnte.

Eine aktuell im New England Journal of Medicine publizierte **Metaanalyse**¹ von 42 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt knapp 28.000 Patienten errechnet ein um etwa 40% erhöhtes Herzinfarktrisiko unter dem Glitazon im Vergleich zu Plazebo oder anderen Diabetesmitteln wie Glibenclamid (EUGLUCON u.a.; 86 vs. 72 Ereignisse; Odds ratio [OR] 1,43; 95% Vertrauensintervall [CI] 1,03-1,98; p = 0,03). Die kardiovaskuläre Mortalität nimmt danach unter Rosiglitazon tendenziell ebenfalls zu (39 vs. 22; OR 1,64; 95% CI 0,98-2,74; p = 0,06). Bei der Gesamtsterblichkeit ergibt sich ein numerischer Anstieg (OR 1,18; 95% CI 0,89-1,55). Eingang in die Analyse finden mindestens 24-wöchige Studien zu Rosiglitazon, die vor oder nach der Zulassung durchgeführt wurden, darunter auch die beiden Langzeitstudien DREAM*** (a-t 2006; 37: 91-2)² und ADOPT*** (a-t 2007; 38: 23-4).³ Die Mehrzahl der Studien ist unveröffentlicht. Die Autoren stützen sich neben den Daten aus Pub-

likationen in Fachzeitschriften auf das von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA bereitgestellte Datenmaterial zu den Zulassungsstudien sowie auf die Daten, die der Hersteller GlaxoSmithKline im Internet zur Verfügung stellt.¹

Verdacht auf Kardiotoxizität von Rosiglitazon bestand aufgrund von Befunden aus Tierversuchen, aber auch aufgrund einer etwas erhöhten Herzinfarktrate in den Zulassungsstudien bereits bei Markteinführung (a-t 2000; 31: 66-7). Auch in **DREAM** und **ADOPT** kommen Herzinfarkte in den Rosiglitazongruppen numerisch häufiger vor als in den Kontrollgruppen.¹⁻³ Schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen – Herzinfarkte, Herzinsuffizienz und Schlaganfall – nehmen in ADOPT unter Rosiglitazon im Vergleich zu Glibenclamid insgesamt signifikant zu (3,4% vs. 1,8%; Number needed to harm [NNH] = 63).³ In der DREAM-Studie wird das Herzinsuffizienzrisiko im Vergleich zu Plazebo signifikant gesteigert (0,5% vs. 0,1%; Hazard Ratio [HR] 7,03; 95% CI 1,6-30,9; NNH = 250).² Bei einem kardiovaskulären Kombinationsendpunkt einschließlich Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall besteht ein Trend zu Ungunsten von Rosiglitazon (2,9% vs. 2,1%, p = 0,08).²

Die Aussagekraft der Metaanalyse wird zwar dadurch eingeschränkt, dass die Ereignisrate insgesamt gering ist, die ausgewerteten Studien auf die Endpunkte nicht angelegt sind und – mit Ausnahme der DREAM-Studie – eine Endpunktbeurteilung nicht beschrieben wird. Die Ergebnisse stellen jedoch ein deutliches Risikosignal dar. Bestätigt werden sie zudem durch eine **herstellereigene gepoolte Analyse** von 42 überwiegend sechsmonatigen randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt mehr als 14.000 Patienten, nach der das relative Risiko ischämischer myokardialer Komplikationen unter Rosiglitazon um etwa 30% zunimmt (1,99% versus 1,51% unter Plazebo oder anderen Antidiabetika; HR 1,31; 95% CI 1,01-1,70).⁴

Sowohl **GlaxoSmithKline** als auch die **FDA** geraten durch die Publikation unter Druck. Die firmeneigene gepoolte Analyse mit dem deutlichen Risikosignal hatte Glaxo der FDA bereits im August 2006 übermittelt. Die Behörde, die selbst eine Auswertung auf der Basis individueller Patientendaten vornimmt und bislang zu keinem definitiven Schluss gekommen ist, sieht sich erneut mit dem Vorwurf der Untätigkeit konfrontiert.⁵ Nach Auskunft eines US-Senators, der an einer jetzt eingeleiteten Untersuchung zur Sicherheit von Rosiglitazon beteiligt ist, habe es innerhalb der FDA bereits vor Monaten die Forderung gegeben, wegen des erhöhten Herzinfarktrisikos eine so genannte **Black-box-Warnung** – die schärfste Form der Warnung – in die Fachinformation aufzunehmen. Bereits vor einem Jahr sei innerhalb der FDA eine **Black-box-Warnung** vor Herzinsuffizienz unter Rosiglitazon gefordert worden. Vorläufige Ergebnisse der FDA-eigenen Auswertung sollen im Übrigen ähnlich der Analyse des Herstellers und der publizierten Metaanalyse einen Anstieg des Herzinfarktrisikos unter dem Glitazon um 40% gezeigt haben.⁶

Dem Hersteller wird vorgeworfen, einen oder mehrere Experten, die zum kardiovaskulären Sicherheitsproblem von Rosiglitazon Stellung nehmen wollten, mundtot gemacht zu haben.⁵ Dem zukünftigen Präsidenten der Amerikanischen Diabetesgesellschaft wurden nach eigenen Angaben nach einem Vortrag über die kardialen Risiken von Rosiglitazon im Jahr der Marktzulassung des Mittels von der Firma rechtliche Schritte angedroht.^{7,17}

In die europäische Fachinformation sind die Ergebnisse der gepoolten Auswertung des Herstellers zwar aufgenommen worden, allerdings nur als kleingedruckte Anmerkung zur Nebenwirkungstabelle.⁸ Auf die Publikation im New England Journal of Medicine reagiert die europäische Arzneimittelbehörde **EMEA** mit einer halbseitigen Presseerklärung. Ohne dass darin eine einzige Ergebniszahl offengelegt wird, ist bagatellisierend von einem „kleinen“ Risikoanstieg von Herzinfarkten und kardiovaskulärem Tod unter Rosiglitazon die Rede.⁹ Ist der Behörde eigentlich klar, dass es sich bei ei-

* Bei Redaktionsschluss wird bekannt, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens in den USA eine erhöhte Suizidalität unter Rimonabant aufgefallen ist. Vorversion am 23. Mai 2007 als blitz-a-t veröffentlicht.

*** ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial; DREAM = Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication

nem relativen Risikoanstieg um 43% bzw. 64% um eine Größenordnung handelt, die auf der Nutzenseite in der Behandlung chronischer Erkrankungen beispielsweise mit Statinen oder Thrombozytenaggregationshemmern nicht erreicht wird? Durch diese Strategien wird das relative Risiko kardiovaskulärer Komplikationen üblicherweise um 20% bis 30% gesenkt.

Die anhaltende Debatte um die Sicherheit von Rosiglitazon nach Veröffentlichung der Metaanalyse veranlasst zwei Wochen später die Studienleiter der noch laufenden Hersteller-gesponserten **Langzeitstudie RECORD***, eine ungeplante Zwischenanalyse zu publizieren.¹⁰ Die Auswertung ist jedoch auch nach Einschätzung der drei begleitenden Kommentare¹¹⁻¹³ ungeeignet, die Sicherheitsbedenken zu entkräften. In der offen durchgeführten Nichtunterlegenheitsstudie nehmen 2.220 von 4.447 Patienten mit Typ-2-Diabetes Rosiglitazon zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin ein, die übrigen eine Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin. Primärer Endpunkt sind Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulärer Komplikationen oder kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Wegen einer unerklärt niedrigen Gesamtereignisrate ist die Studie derzeit schon im Hinblick auf den primären Endpunkt völlig unterpowert, erst recht aber im Hinblick auf die Herzinfarktrate. Für beide Endpunkte ergibt sich nach durchschnittlich 3,75 Jahren ein zumindest numerischer Risikoanstieg (primärer Endpunkt: HR 1,08; 95% CI 0,89-1,31; Herzinfarkt: HR 1,16; 95% CI 0,75-1,81), bei der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit eine numerische Senkung (HR 0,83; 95% CI 0,51-1,36 und HR 0,93; 95% CI 0,67-1,27).¹⁰ Diese Ergebnisse widersprechen dem bisherigen Kenntnisstand nicht. In einem der drei Kommentare wird eine metaanalytische Auswertung der bisherigen Studien unter Hinzuziehung der RECORD-Daten präsentiert, die erneut eine signifikante Zunahme des Herzinfarktrisikos etwa 30% (OR 1,33; 95% CI 1,02-1,72) signalisiert.¹¹ Das Herzinsuffizienzrisiko wird in der RECORD-Studie selbst signifikant gesteigert (1,7% vs. 0,8%; HR 2,24; 95% CI 1,27-3,97; NNH = 111).

Aufgrund ihres Designs ließe sich mit dieser Studie die Unbedenklichkeit von Rosiglitazon unseres Erachtens jedoch selbst dann nicht nachweisen, wenn bei Abschluss Nichtunterlegenheit erreicht würde. Die offene Durchführung, noch dazu mit den von subjektiven Entscheidungen abhängigen Krankenhauseinweisungen als Komponente des primären Endpunktes, macht die Studie überflüssigerweise verzerrungsanfällig. Die Verluste in der Nachbeobachtung betragen 10%. Wichtigster Einwand gegen die Studie ist jedoch die Behandlung der Kontrollgruppe mit der bedenklichen Kombination aus Sulfonylharnstoff plus Metformin: In einer Substudie der UKPDS* steigt die Sterblichkeit unter dieser Kombination von 11,5% unter Sulfonylharnstoff allein auf 17,5% (NNH = 17).¹⁴ Dieser Befund deckt sich mit Daten aus epidemiologischen Untersuchungen. Belege für die Sicherheit der Kombination wurden bislang nicht erbracht (a-t 2001; 32: 92-3).

Eine entsprechende Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit dem verwandten **Pioglitazon (ACTOS)** gibt es unseres Wissens nicht.¹⁵ In der plazebokontrollierten großen Langzeitstudie PROactive*¹⁶ bleibt ein Effekt des Mittels auf den primären Endpunkt, einer Kombination kardiovaskulärer Komplikationen, aus. Dennoch bestehen gravierende Sicherheitsbedenken auch gegenüber Pioglitazon. Zwar kommt es in PROactive unter Pioglitazon numerisch seltener zum Herzinfarkt als unter Plazebo (4,6% vs. 5,5%; HR 0,83; 95% CI 0,65-1,06). Herzinsuffizienz und Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz nehmen unter Pioglitazon jedoch signifikant zu (10,8% vs. 7,5%; NNH = 30; bzw. 5,7% vs. 4,1%; NNH = 63%).¹⁶

Die FDA hat inzwischen sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon eine **Black-box-Warnung** vor Herzinsuffizienz beschlossen.¹⁷

■ **Nach einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien nimmt unter dem Antidiabetikum Rosiglitazon (AVANDIA) das Herzinfarktrisiko signifikant zu.**

■ **Eine herstellereigene gepoolte Analyse von Doppelblindstudien kommt zu ähnlichem Ergebnis.**

■ **Die Zwischenanalyse der noch nicht abgeschlossenen Langzeitstudie RECORD, die einen numerischen Anstieg der Herzinfarktrate ergibt, kann die Sicherheitsbedenken nicht entkräften. Erneut nimmt in dieser Studie die Herzinsuffizienzrate signifikant zu.**

■ **Wegen des dringenden Verdachts auf Kardiotoxizität hat Rosiglitazon außerhalb randomisierter kontrollierter Studien keinen Platz in der Behandlung des Diabetes mellitus.**

■ **Auch von dem Glitazon Pioglitazon (ACTOS) raten wir wegen Steigerung des Herzinsuffizienzrisikos ab.**

■ **Beim derzeitigen Kenntnisstand sehen wir neben Insulin nur für den Sulfonylharnstoff Glibenclamid (EU-GLUCON u.a.) und – bei übergewichtigen Patienten – das Biguanid Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) eine Indikation zur blutzuckersenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (vgl. a-t 1998; Nr. 10: 88-90). Wenn die Monotherapie mit Glibenclamid oder Metformin unzureichend wirkt, ist auf Insulin umzustellen.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- M 1 NISSEN, S.E., WOLSKI, K.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: online publ. am 21. Mai 2007
- R 2 The DREAM Trial Investigators: Lancet 2006; 368: 1096-105
- R 3 KAHN, S.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2427-43
- 4 FDA Issues Safety Alert on Avandia; 21. Mai 2007; <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>
- 5 Scrip 2007; Nr. 3262: 14 und 23
- 6 Scrip 2007; Nr. 3263/64: 27
- 7 SAUL, S.: New York Times vom 7. Juni 2007
- 8 GlaxoSmithKline: Fachinformation AVANDIA, Stand Jan. 2007
- 9 EMEA Statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (AVANDIA, AVANDAMET, AVAGLIM), 23. Mai 2007; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>
- R 10 HOME, P.D. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: online publ. am 5. Juni 2007
- 11 PSATY, B.M., FURBERG, C.D.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: online publ. am 5. Juni 2007
- 12 NATHAN, D.M.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: online publ. am 5. Juni 2007
- 13 DRAZEN, J.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: online publ. am 5. Juni 2007
- R 14 UK Prospective Diabetes Study Group: Lancet 1998; 352: 854-65
- 15 Transcripts of FDA Press Conferences on the Safety Issues Associated with Avandia, 21. Mai 2007; <http://www.fda.gov/bbs/transcripts/transcript052107.pdf>
- R 16 DORMANDY, J.A. et al.: Lancet 2005; 366: 1279-89
- 17 HARRIS, G.: New York Times vom 7. Juni 2007

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Metformin: GLUCOPHAGE (A, CH)

Pioglitazon: ACTOS (A, CH)

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.

© 2007, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



* RECORD = Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes; PROactive = PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study