

3/16

Die Information für Ärzte und Apotheker
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

47. Jahrgang, 18. März 2016

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT 25

Onkologika in übergroßen Injektionsfläschchen

NEU AUF DEM MARKT 26

Ticagrelor (BRILIQUE) zur Dauertherapie nach Herzinfarkt?

▼ Guanfacin (INTUNIV RETARD) als ADHS-Mittel

THERAPIEKRIK 29

Baclofen (LIORESAL, Generika) bei Alkoholabhängigkeit?

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN ... 29

Impfung nach TNF-alfa-Hemmern in der Schwangerschaft

KURZ UND BÜNDIG 30

Ezetimib jetzt auch zur kardiovaskulären Prävention?

Zur Sicherheit langwirkender Betamimetika bei Asthma

Verordnungseinschränkungen für Glinidantidiabetika

Stiller Abgang des Malariamittels Mefloquin (LARIAM)

NETZWERK AKTUELL 32

▼ Evolocumab (REPATHA) diabetogen?

NEBENWIRKUNGEN 32

Tödliche Infektionen unter ▼ Idelalisib (ZYDELIG)

e-a-t IM INTERNET 32

Onkologika in übergroßen Injektionsfläschchen

Flibanserin: Libidopille mit unbefriedigendem Effekt

STICHWORTVERZEICHNIS

ADHS	27	Ezetimib	30	LABA	31
Alkoholabhängigkeit	29	Flibanserin	e-a-t	Mefloquin	31
Asthma bronchiale	31	Glinidantidiabetika	31	Onkologika	25, e-a-t
Baclofen	29	Guanfacin	27	Salmeterol	31
Diabetes mellitus	32	Herzinfarkt	26	Schwangerschaft	29
Dosisstärke	25, e-a-t	Idelalisib	32	Ticagrelor	26
Evolocumab	32	Impfungen	29	TNF-alfa-Hemmer	29

Gedenken an Prof. Dr. med. Andrew HERXHEIMER

Andrew HERXHEIMER ist im Februar im Alter von 90 Jahren gestorben. Der gebürtige Berliner gründete 1962 in London das unabhängige Drug and Therapeutics Bulletin (DTB). Als klinischer Pharmakologe verfolgte er mit kritischem Sachverstand und internationalen Aktivitäten das Ziel, Ärzte und Patienten frei von berufsfremden Interessen über Arzneimittel zu informieren und diese Idee weiterzutragen. Für die deutschen unabhängigen Pharmazeitschriften war Andrew Vorreiter, Vorbild und humorvoller Freund. Seine Ideen und Vorstellungen leben in den unabhängigen Arzneimittelzeitschriften nachhaltig weiter.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Im Blickpunkt

ONKOLOGIKA IN ÜBERGROSSEN INJEKTIONSFLÄSCHCHEN ... verursachen Abfall für Millionen Euro

Infusionslösungen für die Onkologie werden überwiegend individuell nach Gewicht oder Körperoberfläche dosiert. Pharmahersteller bieten ihre Produkte jedoch fast ausschließlich in nur einer oder zwei Wirkstärken an, sodass oft beträchtliche Mengen Wirkstoff in den Injektionsfläschchen übrig bleiben – Wirkstoff, der teuer bezahlt werden muss und dessen Produktion und nachfolgende Entsorgung die Umwelt belastet. Im Prinzip kann der Rest einer Injektionslösung im Rahmen der Haltbarkeit für einen nachfolgenden Patienten verwendet werden. Dies ist vor allem in Apotheken großer Kliniken möglich, die viele Krebspatienten versorgen. In kleineren Krankenhäusern und im ambulanten Bereich sind die Chancen der Verwendung der Restmengen hingegen eingeschränkt.

US-amerikanische Onkologen rechnen hoch, dass sich der Wert der Restmengen parenteraler Krebsmittel in den USA 2016 auf rund 1,8 Milliarden Dollar summiert, was 10% des entsprechenden Teilmarktes entspricht.¹ Ein in den USA offensichtlich relativ geringer Anteil der Restmengen, der bei nachfolgenden Patienten verwendet wird, ist dabei berücksichtigt. Um das Ausmaß der Verwürfe abzuschätzen, vergleichen die Autoren den Wirkstoffgehalt der 20 wichtigsten in der Onkologie verwendeten Parenteralia, die in Injektionsfläschchen für eine Einzeldosis angeboten werden, mit der niedrigsten zugelassenen Dosis für Patienten mit 70 kg Gewicht oder 1,7 m² Körperoberfläche (KOF).

Wie zu erwarten, beeinflusst jede Veränderung dieser Vorgaben das Ergebnis der Modellrechnung: So sinkt der Kostenanteil für die zu verworfenden Restmengen auf 1,4 Milliarden Dollar, wenn alle Patienten die höchste zugelassene Dosis erhalten würden, und steigt auf 2 Milliarden Dollar, wenn das Körpergewicht (KG) generell 10% niedriger angesetzt würde.¹ Der in den Injektionsfläschchen verbleibende Rest hängt aber auch wesentlich davon ab, ob die im Handelspräparat enthaltene Wirkstoffmenge therapiegerecht ist und ob die benötigte Dosis – bei Angebot verschiedener Wirkstärken – gestückt werden kann.

Therapiegerechte Dosisstärken fehlen oft – nicht nur in den USA, sondern auch in Deutschland. Wir haben die potenziell zu verworfenden Restmengen für den deutschen und österreichischen Markt berechnet. Tabellen mit detaillierten Angaben erscheinen zeitgleich mit diesem Heft als e-a-t 3/2016a und sind auch über nebenstehenden QR-Code zugänglich.

Beispiel **Bortezomib** (VELCADE): Das Mittel zur Behandlung eines Multiplen Myeloms gibt es in den USA wie hierzulande lediglich in Durchstechfläschchen zu 3,5 mg. Bei einer typischen Einzeldosis von 2,2 mg (1,3 mg/m² KOF) bleiben al-



www.a-turl.de/?k=ottu

so 1,3 mg übrig: 37% sind somit gegebenenfalls zu entsorgen (vgl. e-a-t, Tabelle 1). Bei sechs Zyklen mit jeweils vier Injektionen summiert sich dies pro Patient auf 14.640 €.* Der GKV-Spitzenverband errechnet für 2015 allein für den Bereich der ambulanten Versorgung Verwürfe von VELCADE im Wert von knapp 16 Millionen €.² Vor fünf Jahren hat Janssen-Cilag in Deutschland die Packungsgröße mit 1 mg Bortezomib, die eine flexiblere Dosierung ermöglichte, aus dem Handel** genommen. Der Profit wird durch Verringerung auf nur eine Dosisstärke gesteigert: Statt 3 Fläschchen zu 1 mg müssen seitdem für eine 3,5-mg-Packung 200 € mehr bezahlt und statt 0,8 mg nunmehr 1,3 mg Wirkstoff im Wert von 610 € verworfen werden.

Das Potenzial der Umsatzmaximierung durch gezielte Umstellung von Packungsgrößen wird auch beim Melanommittel **▼Pembrolizumab** (KEYTRUDA) deutlich: In den USA hat MSD die Dosis pro Flasche von 50 mg auf 100 mg erhöht.³ Bei einer Einzeldosierung von 140 mg (2 mg/kg KG) bleiben seitdem nicht mehr nur 10 mg übrig (bei dreimal 50 mg), sondern das Sechsfache (60 mg, bei zweimal 100 mg). In Deutschland bietet die Firma nach wie vor nur 50-mg-Fläschchen an. Die vergleichsweise geringe Restmenge von 10 mg entspricht einem Verkaufswert von 449 €.

Zwischen 3% und 43% der in den Parenteralia enthaltenen Wirkstoffmenge bleiben als Rest über (USA:¹ 1% bis 33%). Am ungünstigsten schneidet hierzulande mit 43% (Wert 736 €) das zur Therapie eines Multiplen Myeloms verwendete **▼Carfilzomib** (KYPROLIS) ab. Am teuersten ist der potenzielle Verwurf beim Melanommittel **▼Ipilimumab** (YERVOY), bei dem ggf. 16% des Wirkstoffes – Kostenanteil über 3.100 € – als Rest anfallen. Und dies pro Patient alle drei Wochen!

Nicht therapiegerecht dosierte Injektionsfläschchen gibt es auch außerhalb der Onkologie, beispielsweise beim Antikörper **Infliximab** (REMICADE u.a.), der indikationsabhängig in Einzeldosierungen von 3 mg/kg KG oder 5 mg/kg KG – entsprechend 210 mg oder 350 mg – dosiert wird. Bei den erhältlichen Fläschchen mit ausschließlich 100 mg fallen Restmengen von 90 mg oder 50 mg an, entsprechend 841 € oder 467 €.

Auch bedingt durch Abrechnungsmodalitäten mit Krankenkassen wird versucht, das Ausmaß der Verwürfe gering zu halten. Bisweilen scheinen Einzeldosierungen aber auch auf den Inhalt ganzer Fläschchen ab- oder aufgerundet, also eine Art Pauschaldosis injiziert zu werden. Einige Patienten erhalten dann eine geringere Dosis als zugelassen, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Bei Aufrundung wird das Zuviel an Wirkstoff über den Körper des Patienten entsorgt – mit dem Potenzial verstärkter Schädigungen.¹

■ **Jährlich müssen hierzulande Restmengen von Onkologika im Wert von zigmillionen Euro entsorgt werden, weil Pharmafirmen die Injektionsfläschchen – zum Teil anscheinend bewusst – nicht in therapiegerechten Dosisstärken vertreiben. Vor allem in kleineren Kliniken und im ambulanten Bereich mangelt es an Möglichkeiten, die Restmengen bei Folgepatienten zu verwenden.**

■ **Administrative Bestrebungen fehlen, diese Verschwendung von Ressourcen systematisch einzuschränken.**

■ **Europäisch und national sollte der Spielraum der gesetzlichen Regelungen ausgeschöpft bzw. die gesetzlichen Vorgaben so angepasst werden, dass der Anteil zu verwerfender Restmengen auf das geringste mögliche Ausmaß beschränkt wird, beispielsweise auf höchstens 3%¹.**

1 BACH, P.B. al.: BMJ 2016; 352: i788 (7 Seiten)

2 GKV-Spitzenverband, Referat Arzneimittel: Schreiben vom 10. März 2016

3 Janssen-Cilag: Schreiben vom 9. März 2016

* Alle Angaben für die Kosten deutscher Präparate nach Listenpreisen (Apothekenverkaufspreise inklusive Mehrwertsteuer).

** Janssen begründet dies damit, dass sich in Deutschland die subkutane Gabe von Bortezomib aufgrund besserer Verträglichkeit durchgesetzt habe und 1 mg „technisch für die subkutane Gabe aufgrund des geringeren Volumens nicht zubereitbar“ sei.³ Hier erscheinen uns Zweifel angebracht, –Red.

Neu auf dem Markt

TICAGRELOR (BRILIQUE) ZUR DAUERETHERAPIE NACH HERZINFARKT?

Der Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor (BRILIQUE) war bisher in Kombination mit Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN, Generika) für die Dauer eines Jahres zur dualen Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom zugelassen (a-t 2011; 42: 1-3; 2012; 43: 57-9). Jetzt kann er zusätzlich zu ASS auch bei Patienten eingesetzt werden, die nach akutem Herzinfarkt eine einjährige duale Plättchenhemmung mit ASS und Ticagrelor oder einem anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorblocker wie Clopidogrel (PLAVIX, Generika) abgeschlossen haben und wegen hohen Risikos für atherothrombotische Ereignisse eine Weiterbehandlung benötigen. Die Therapie kann noch bis ein Jahr nach Einnahme der ADP-Rezeptorblocker oder bis zwei Jahre nach dem Herzinfarkt begonnen werden. Als Risikofaktoren gelten Alter über 65 Jahre, medikationsbedürftiger Diabetes mellitus, koronare Mehrgefäßerkrankung, chronische Niereninsuffizienz (Clearance < 60 ml/min) oder zweiter vorheriger Herzinfarkt. Die Tagesdosis beträgt zweimal 60 mg.¹

Der Zulassungserweiterung liegt die vom Hersteller gesponserte doppelblinde randomisierte **PEGASUS-TIMI-54-Studie** zu Grunde, die sowohl zweimal täglich 60 mg als auch 90 mg Ticagrelor (ohne „loading dose“) mit Placebo vergleicht, jeweils als Zusatz zu täglich 75 mg bis 150 mg ASS. 21.162 Patienten über 50 Jahre mit einem Herzinfarkt vor ein bis drei Jahren und mindestens einem der genannten Risikofaktoren nehmen teil. Ischämischer Schlaganfall, Hirnblutung, Hirntumor, intrakranielle Gefäßanomalie, Therapie mit Antikoagulanzen, Magen-Darm-Blutung in den letzten sechs Monaten oder größere Operation in den letzten 30 Tagen sind Ausschlussgründe. Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingter Tod bilden den primären kombinierten Endpunkt zur Wirksamkeit, schwere Blutungen den zur Sicherheit. Die Studiendauer beträgt im Median 33 Monate, die Ergebnisse werden auf einen 3-Jahres-Zeitraum hochgerechnet.

Die geschätzte 3-Jahres-Rate von Ereignissen des primären **Wirksamkeitsendpunkts** beträgt unter Placebo 9,04%, unter zweimal täglich 60 mg Ticagrelor 7,77% (Hazard Ratio [HR] 0,84, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,74-0,95). Zweimal täglich 90 mg sind ähnlich wirksam (HR 0,85). Da schwere Blutungen unter dieser Dosierung jedoch numerisch häufiger sind als unter 60 mg, lassen europäische und US-amerikanische Zulassungsbehörde nur die niedrigere Dosis zu.^{3,4} Die Einzelkomponenten des primären Wirksamkeitsendpunkts werden relativ in ähnlichem Ausmaß reduziert, die Herzinfarktrate absolut mit 0,72% etwas deutlicher als Schlaganfälle mit 0,53% und kardiovaskuläre Todesfälle mit 0,54% (siehe Tabelle, Seite 27). Die Gesamtmortalität ist unter zweimal täglich 60 mg Ticagrelor nur numerisch geringer (und unter 90 mg gleich hoch wie unter Placebo: HR 1,00).^{2,4}

Bei Patienten mit mehr als zwei Jahre zurückliegendem Herzinfarkt oder mehr als ein Jahr zurückliegender Vorbehandlung mit ADP-Rezeptorblockern ist Ticagrelor nicht effektiver als Placebo (primärer Endpunkt: HR 0,96 bzw. 1,08; Interaktionstests $p < 0,001$).^{4,5} Frauen (24%) und Patienten mit einem BMI von 30 kg/m² oder größer (32%) scheinen ebenfalls nicht zu profitieren (HR 0,98 bzw. 0,99; keine Angabe zu Interaktionstests). Die FDA deutet dies – offenbar mangels anderer Erklärung – als Zufallsbefund.⁴ Subgruppenanalysen an Hand einzelner Risikofaktoren oder nach Art des Herzinfarktes zeigen keine auffälligen Befunde.^{2,4} Nach statistischen Modellierungen der FDA sollen auch Patienten mit dem niedrigsten Risiko noch profitieren. Die FDA knüpft deshalb, anders als die EMA, die Zulassung nicht an das Vorliegen der genannten Risikofaktoren nach dem Herzinfarkt.⁴

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Azetylsalizylsäure:
ASPIRIN
PROTECT
(A)
ASPIRIN
CARDIO
(CH)

Bortezomib:
VELCADE
(A, CH)

Carfilzomib:
KYPROLIS
(A, CH)

Clopidogrel:
PLAVIX
(A, CH)

Infliximab:
REMICADE
(A, CH)

Ipilimumab:
YERVOY
(A, CH)

Pembrolizumab:
KEYTRUDA
(A, CH)

Ticagrelor:
BRILIQUE
(A, CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Methyl-
phenidat:
RITALIN
(A, CH)

Tabelle: Für drei Jahre kalkulierte Ereignisraten in PEGASUS-TIMI 54: zweimal täglich 60 mg Ticagrelor versus Placebo^{2,4}

	Placebo (%)	Ticagrelor (%)	p-Wert
kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Schlaganfall	9,04	7,77	0,004
kardiovaskulär bedingter Tod	3,39	2,86	0,07
Herzinfarkt	5,25	4,53	0,03
Schlaganfall	1,94	1,47	0,03
Todesfälle insgesamt	5,16	4,69	0,14
schwere Blutung	1,06	2,30	< 0,001
intrakranielle Blutung	0,47	0,61	0,31
tödliche Blutung	0,26	0,25	1,00
Therapieabbruch wegen Blutung	1,50	6,15	< 0,001

Schwere Blutungen sind unter Ticagrelor mehr als doppelt so häufig wie unter Placebo (2,3% vs. 1,06%), deutlich mehr Patienten brechen deshalb die Behandlung ab. Intrakranielle Blutungen sind nur numerisch häufiger, tödliche gleich häufig (siehe Tabelle). Signifikant mehr Patienten klagen über **Luftnot** (15,8% versus 6,4%; vgl. auch a-t 2015; 46: 48-9). Sie ist in der Regel nach Absetzen reversibel, wird aber bei 37% als mäßig und bei 5% als schwer eingestuft und führt häufiger zum Abbruch der Behandlung (4,6% vs. 0,8%). Nur unter Ticagrelor werden schwere **pulmonale Fibrosen** beobachtet, zwei von fünf mit tödlichem Verlauf. **Gichtsymptome** kommen gering, aber signifikant häufiger vor als unter Placebo (2,0% vs. 1,5%). Auch **Kreatininanstiege** um mehr als 50% (3,9% vs. 3,5%), **Bradyarrhythmien** (2,3% vs. 2,0%) und **Synkopen** (1,7% vs. 1,2%) treten numerisch häufiger auf. Die FDA thematisiert eingehend die unter Ticagrelor höhere Anzahl **maligner Erkrankungen** (376 vs. 335 vs. 328 für 90 mg vs. 60 mg vs. Placebo) und Todesfälle durch maligne Erkrankungen (77 vs. 63 vs. 53).⁴ Für die nicht zugelassene 90-mg-Dosis ist der Unterschied signifikant (Relatives Risiko 1,46; p = 0,034).⁶

PEGASUS-TIMI 54 ist aus mehreren Gründen als **Negativstudie** für Ticagrelor anzusehen. Absolut entspricht die Reduktion der Herzinfarkte, Schlaganfälle oder kardiovaskulären Todesfälle ziemlich genau der Zunahme schwerer Blutungen. Dabei ist nicht einmal klar, ob die Herzinfarkte immer klinisch relevant waren, da eine ältere, nicht mehr gültige Infarktdefinition zugrunde gelegt wird, die alleinige Enzymanstiege im Rahmen koronarer Revaskularisationen mit einschließt.⁷ Auch die Zahl derartiger Eingriffe wird nicht angegeben. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist deshalb kaum möglich, selbst wenn man der spekulativ anmutenden Argumentation der FDA folgen würde, dass ischämische Ereignisse häufiger irreversible Schäden hinterlassen und schwere Blutungen eher ohne dauerhafte Folgen bleiben.⁴ Ohnehin ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse durch die starke Selektion der Patienten begrenzt: Die genannten Risikofaktoren mussten vorliegen, Blutungs- oder Schlaganfallrisiken oder eine Indikation für Antikoagulanzen wie Vorhofflimmern durften hingegen nicht vorliegen.⁸

Die Ergebnisse erinnern an die CHARISMA-Studie, die bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder multiplen Risiken in der Langzeittherapie über 28 Monate auch für Clopidogrel zusätzlich zu ASS in der Bilanz keinen Nutzen gegenüber ASS allein zeigt (a-t 2006; 37: 39).⁹ Vor allem kann PEGASUS-TIMI 54 nicht bestätigen, dass die im ersten Jahr nach akutem Koronarsyndrom unter Ticagrelor gegenüber Clopidogrel dokumentierte Mortalitätsreduktion um 1,4%¹⁰ auch bei chronischer koronarer Herzkrankheit zu erreichen ist, nicht einmal gegenüber Placebo. Zumindest teilweise könnte dies durch die höhere Sterblichkeit an malignen Erkrankungen bedingt sein.⁶ Eine mögliche Zunahme von Malignomen ist bei längerfristiger Anwendung auch unter anderen ADP-Rezeptorblockern beschrieben.^{11,12} Diese Diskussion dürfte neue Nahrung erhalten haben.^{13,14}

KOSTEN: Die 60-mg-Tablette Ticagrelor (BRILIQUE 60 mg) wird mit 223,39 € für 168 Stück exakt zum selben Preis angeboten wie die im ersten Jahr nach akutem Koronarsyn-

drom zugelassene 90-mg-Tablette (BRILIQUE 90 mg). Die Weiterbehandlung verteuert die Sekundärprävention nach Herzinfarkt pro Patient und Jahr um 971 €.

■ **Ticagrelor (BRILIQUE 60 mg) ist jetzt in Kombination mit Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN, Generika) zur langfristigen dualen Plättchenhemmung nach mindestens ein Jahr zurückliegendem Herzinfarkt und Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren zugelassen.**

■ **Mit zweimal täglich 60 mg kann direkt im Anschluss an eine einjährige duale Plättchenhemmung mit ASS und Ticagrelor oder anderen ADP-Rezeptorblockern wie Clopidogrel (PLAVIX, Generika) wegen akuten Herzinfarktes oder bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt begonnen werden.**

■ **Bei ausgewählten Risikopatienten werden Herzinfarkte, Schlaganfälle oder kardiovaskuläre Todesfälle in drei Jahren um 1,3% gesenkt, schwere Blutungen nehmen aber um 1,2% zu.**

■ **Auch Luftnot ist unter der Behandlung häufig. Von etwa 25 Patienten bricht einer die Behandlung wegen Luftnot und einer wegen Blutung ab. Unseres Erachtens ist auch ein relevantes Risikosignal für Karzinomerkkrankungen bei der längerfristigen Einnahme erkennbar.**

■ **Erfahrungen über mehr als drei Jahre liegen gar nicht vor.**

■ **Wir raten von der Anwendung von Ticagrelor über mehr als ein Jahr nach akutem Koronarsyndrom ab.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 AstraZeneca: Fachinformation BRILIQUE 60 mg, Stand Febr. 2016
- 2 BONACA, M.P. et al.: N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1791-800
- 3 EMA: Summary of opinion, 17. Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=eubs>
- 4 FDA: Approval Package BRILINTA, 3. Sept. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=orps>
- 5 BONACA, M.P. et al.: Eur. Heart J., online publ. am 21. Okt. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv531
- 6 SEREBRUANY, V.L.: Int. J. Cardiol. 2015; 201: 508-12
- 7 THYGESEN K et al.: Circulation 2007; 116: 2634-53
- 8 KEANEY, J.F.: N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1854-56
- 9 BHATT, D.L. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1706-17
- 10 WALLENTIN, L. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1045-57
- 11 MAURI, L. et al.: N. Engl. J. Med. 2014; 371: 2155-66
- 12 SEREBRUANY, V.L. et al.: Thromb. Haemost. 2015; 114: 1104-12
- 13 COSTA, F., VALGIMIGLI, M.: N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1271-72
- 14 MARCINIAK, T.A.: N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1272-73

▼GUANFACIN (INTUNIV RETARD) – VOM ANTIHYPERTENSIVUM ZUM ADHS-MITTEL

Der bis 2001 als Antihypertensivum angebotene Alpha-2-Agonist Guanfacin (außer Handel: ESTULIC WANDER) steht seit Januar 2016 unter dem Handelsnamen ▼INTUNIV RETARD als Reservemittel zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) zur Verfügung. In den USA und Kanada ist er für diese Indikation bereits seit 2009 bzw. 2013 zugelassen.¹ Der Wirkstoff gehört nicht zu den so genannten Stimulanzen und wird – anders als beispielsweise Methylphenidat (RITALIN, Generika; a-t 2000; 31: 65-6, a-t 2011; 42: 85-6) – nicht als Betäubungsmittel eingestuft. Er darf bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie mit psychologischen, pädagogischen und sozialen Maßnahmen verwendet werden, wenn Stimulanzen kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder nicht wirken.²

EIGENSCHAFTEN: Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Der zentral wirkende selektive Agonist an alpha-2-adrenergen Rezeptoren soll im präfrontalen Kortex und in den Basalganglien die Noradrenalinübertragung an Synapsen modifizieren und so beispielsweise Aufmerksamkeit und Impulskontrolle verbessern.^{2,3} Inwieweit auch sedierende Effekte zur Wirkung beitragen, ist unklar.⁴

Dosierung	initial 1 x täglich 1 mg, Steigerung je nach Ansprechen und Verträglichkeit um 1 mg/Woche, Erhaltungsdosis 1 x tgl. 0,05-0,12 mg/kg (max. 7 mg/Tag), nicht mit fettreichen Mahlzeiten
Spitzenspiegel	nach fünf Stunden
Verstoffwechselung	über CYP 3A4/5

Ausscheidung	renal (80%) und hepatisch
Halbwertszeit	18 Stunden
Interaktionen	Anstieg der Plasmaspiegel von Guanfacin durch CYP 3A4/5-Hemmer wie Clarithromycin (Dosis anpassen) oder Grapefruitsaft (Kombination kontraindiziert); Spiegelsenkung durch CYP 3A4-Induktoren wie Rifampicin (Dosis anpassen); erhöhte Valproinsäurespiegel, ggf. Valproinsäuredosis anpassen; additive Effekte durch Mittel, die zu Sedierung, Blutdrucksenkung und QT-Verlängerung führen, nicht mit QT-verlängernden Mitteln kombinieren ^{2,3}

WIRKSAMKEIT: Die Zulassung beruht auf vier randomisierten doppelblinden Kurzzeitstudien von bis zu 13 Wochen Dauer⁵⁻⁸ sowie einer 26-wöchigen Absetzstudie.⁹ 1.637 Kinder und Jugendliche mit ADHS-Diagnose zwischen 6 und 17 Jahren nehmen Guanfacin in fixer Dosis (einmal täglich 1 mg bis 4 mg) bzw. in flexibler Dosis (täglich 1 mg bis 7 mg je nach Patientenalter, Ansprechen und Verträglichkeit) oder Placebo ein. Guanfacin vermindert in den Kurzzeitstudien die mittels ADHD-RS-IV*-Skala gemessene ADHS-Symptomatik von eingangs im Mittel 36,1 bis 43,1 Punkten signifikant um durchschnittlich 5,8 bis 10,1 Punkte stärker als Placebo (Effektstärke [d]** 0,5, also mäßig). In einer Kurzzeitstudie wird auch ein Therapiearm mit Atomoxetin (STRATTERA; a-t 2005; 36: 33-5, a-t 2013; 44: 100) als Referenz mitgeführt, direkte Vergleichsstudien mit anderen ADHS-Mitteln, insbesondere Methylphenidat fehlen jedoch.⁴ Für Letzteres liegt die Effektstärke üblicherweise höher, z.B. einem Cochrane Review zufolge bei 0,77 für durch Lehrer bewertete ADHS-Symptome.¹⁰

In der Absetzstudie nehmen 316 Patienten, die in einer 13-wöchigen offenen Behandlungsphase auf 1 mg bis 7 mg Guanfacin ansprechen, 26 Wochen lang randomisiert und doppelblind entweder weiter die Prüfschubstanz oder Placebo ein. Primärer Endpunkt ist Therapieversagen, definiert als Verschlechterung um mindestens 50% im ADHD-RS-IV-Score und um mindestens 2 Punkte in der CGI-S-Skala***, jeweils in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen. Unter Placebo versagt die Therapie bei 64,9% der Patienten, aber auch unter fortgesetztem Guanfacin bei immerhin der Hälfte der Patienten (49,3%; Differenz 15,6%; 95% Konfidenzintervall [CI] -26,6 bis -4,5).^{4,9}

Der Einfluss des Präparates auf das Verhalten in Schule und Familie wird in drei Studien anhand einer validierten Skala (WFIRS-P****) erfasst. Eine signifikante Verbesserung wird nur in einer Studie⁸ erzielt. Wie Guanfacin als Teil einer therapeutischen Gesamtstrategie wirkt, ist unseres Wissens nicht geprüft.

STÖRWIRKUNGEN: Guanfacin stellt die Kinder still: Somnolenz wird bei 41% beschrieben (versus 10% unter Placebo), Müdigkeit bei 18% (vs. 6%), Sedierung bei 10% (vs. 2%). Unfälle und schwere Verletzungen kommen unter Guanfacin häufiger vor als unter Scheinmedikament (8,7% bis 10,4% vs. 7,1%) und könnten eine Folge der sedierenden Effekte sein. Bedenken bestehen, wie sich die starke Sedierung auf die kognitive Entwicklung der Kinder auswirkt. Dies soll nach Vorgabe der EMA erst in einer Postmarketingstudie untersucht werden.⁴

* **ADHD Rating Scale IV:** Validierte Skala, 18 Symptome, die den Diagnosekriterien für ADHS im US-amerikanischen Diagnosemanual DSM IV entsprechen, werden mit je 0 bis 3 Punkten bewertet, maximal 54 Punkte.

** **Effektstärke** = COHEN'S d, Differenzmaß, misst Mittelwertunterschiede, Differenzen unter d = 0,2 gelten als vernachlässigbar, ab 0,5 als mittelgradig, ab 0,8 als groß.

*** **CGI-S** = Clinical Global Impression-Severity-Skala: 7 Punkte-Skala zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks von 1 (gesund) bis 7 (extrem krank).

**** **WFIRS-P** = Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report: 50 Punkte umfassende Skala, die Beeinträchtigungen in sechs Funktionsbereichen (z.B. Schule, Familie) erfasst, Häufigkeit bzw. Ausprägung von Verhaltensstörungen oder emotionalen Problemen werden durch Eltern/Betreuer mit 0 (nie bzw. gar nicht) bis 3 (sehr häufig bzw. sehr stark) bewertet, maximal 204 Punkte.

Ebenfalls häufig wird über Kopf- (27% vs. 16%) und Oberbauchschmerzen (12% vs. 5%), Schwindel (9% vs. 5%), Infektion der oberen Atemwege (8% vs. 6%) sowie Mundtrockenheit (bis 8% in Kurzzeitstudien) geklagt. Eine mindestens einmalige Abnahme der Herzfrequenz auf 50 Schläge/min oder weniger wird bei 10,8% vs. 0,8% der Patienten beobachtet. Weitere kardiovaskuläre Störwirkungen sind Hypotonie (5,7% vs. 0,7%) und Synkope (0,7% vs. 0,2%). Blutzuckeranstieg > 160 mg/dl (0,9% vs. 0,1%) und Neutropenie mit Zellzahlen < 1.500/μl (2,8% vs. 1,9%) kommen vor.²⁻⁴

Der Alpha-2-Agonist kann auch die QT-Zeit im EKG verlängern, was theoretisch ein Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardie bedeutet. Wie hoch das arrhythmogene Potenzial ist, bleibt jedoch unklar. Bei abruptem Absetzen sind Hypertonie und Tachykardie beschrieben.⁴

Zu den unerwünschten psychiatrischen Effekten gehören Reizbarkeit (6,3% vs. 2,8%), emotionale Labilität (2,1% vs. 1,3%) und Angst (1,7% vs. 1,2%) sowie Suizidgedanken (0,5% vs. 0,3%).⁴ Suizidalität ist bislang vor allem unter Atomoxetin bekannt (a-t 2005; 36: 102), wird aber inzwischen auch mit Psychostimulanzien wie Methylphenidat in Verbindung gebracht. Die kanadische Arzneimittelbehörde hat 2015 vor Suizidalität unter allen ADHS-Mitteln einschließlich Guanfacin gewarnt.¹¹ Aufgrund seiner hypno-sedativen Effekte könnte das Mittel ein Abhängigkeitspotenzial bergen, insbesondere da ADHS selbst mit einem erhöhten Risiko für Suchterkrankungen einhergeht. In Studien und Postmarketingüberwachung wird bei sieben Patienten über Abhängigkeit und Missbrauch von Guanfacin berichtet.⁴

In Extensionsstudien fällt eine relevante Gewichtszunahme bei längerfristiger Einnahme auf. Toxizitätserscheinungen in tierexperimentellen Untersuchungen, wie die Reduktion der männlichen Fertilität und Spermatogenese unter 8 mg bzw. 10 mg Guanfacin/kg/Tag, erscheinen bedenklich. Eine hohe Abbruchrate in Extensionsstudien (62%)⁴ wirft weitere Fragen hinsichtlich Nutzen und Verträglichkeit auf.

Im Gegensatz zu den USA ist Guanfacin hierzulande nicht für die Kombination mit Psychostimulanzien zugelassen. Zusatz von Guanfacin hat zwar einen kleinen Effekt (d = 0,4) bei suboptimalem Ansprechen auf Psychostimulanzien, die Kombination wird aber sehr schlecht vertragen.^{4,12}

KOSTEN: Einmal täglich 4 mg Guanfacin (INTUNIV RETARD) kosten im Monat mit 140 € gut das Doppelte des Methylphenidat-Originals RITALIN (61 €/Monat) und das Vierfache eines preiswerten Methylphenidat-Generikums (z.B. METHYLPHENITAD; monatlich 36 € bei zweimal 20 mg/Tag) sowie zweieinhalbmal so viel wie retardiertes Methylphenidat (z.B. CONCERTA RETARD; monatlich 54 € bei einmal 36 mg/Tag).

GUANFACIN IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP	Monat*
Guanfacin	INTUNIV RETARD	Shire	28 ReTbl. zu 4 mg	130,47	139,79
Methylphenidat	RITALIN	Novartis	60 Tbl. zu 10 mg	30,46	60,92
	METHYLPHENITAD	TAD Pharma	50 Tbl. zu 20 mg	29,85	35,82
	CONCERTA RETARD	Janssen-Cilag	30 ReTbl. zu 36 mg	53,82	53,82

* bei täglich 4 mg Guanfacin, 40 mg nicht retardiertem Methylphenidat bzw. 36 mg retardiertem Methylphenidat

■ **Mit ▼Guanfacin (INTUNIV RETARD) ist erstmals ein zentral wirkender selektiver Alpha-2-Agonist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) im Handel, die auf Stimulanzien nicht ansprechen oder diese nicht anwenden können.**

■ **In vier Kurzzeitstudien von maximal 13 Wochen Dauer und einer 26-wöchigen Absetzstudie mindert Guanfacin die ADHS-Symptomatik besser als Placebo, allerdings mit mäßiger Effektstärke. Inwieweit sedierende Effekte zur Wirkung beitragen, ist unklar.**

■ **Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit sowie Vergleichsstudien mit Psychostimulanzien fehlen. Wie Gu-**

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Atomoxetin: STRATTERA (A, CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Adali-
mumab:
HUMIRA
(A, CH)

Baclofen:
LIORESAL
(A, CH)

Infliximab:
REMICADE
(A, CH)

anfacin gemäß Zulassung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wirkt, ist unseres Wissens nicht geprüft.

■ **Im Vordergrund der Störwirkungen stehen sedierende Effekte: Bei 40% der Kinder kommt es zu Somnolenz. Unfälle und Verletzungen sind häufiger als unter Placebo. Auch über Hypotonie, Bradykardie, Synkope und Gewichtszunahme wird berichtet. QT-Verlängerung deutet auf ein arrhythmogenes Potenzial.**

■ **Wir raten von der Anwendung ab.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 RUGGIERO, S. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; **24**: 1578-90
- 2 Shire: Fachinformation INTUNIV RETARD, Stand Sept. 2015
- 3 Shire: US-am. Produktinformation INTUNIV, Stand Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=dler>
- 4 EMA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) INTUNIV, Stand Juli 2015; <http://www.a-turl.de/?k=onni>
- R 5 BIEDERMAN, J. et al.: Pediatr. 2008; **121**: e73-84
- R 6 SALLEE, F.R. et al.: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2009; **48**: 155-65
- R 7 WILENS, T.E. et al.: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2015; **54**: 916-25
- R 8 HERVAS, A. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; **24**: 1861-72
- R 9 NEWCORN, J.H. et al.: J. Child Psychol. Psychiatry, online publ. am 12. Febr. 2016 (12 Seiten); doi:10.1111/jcpp.12492
- M 10 STOREBO, O.J. et al.: Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Febr. 2015, Zugriff Febr. 2016
- 11 Health Canada: Sicherheitsinformation, März 2015; <http://www.a-turl.de/?k=emba>
- R 12 WILENS, T.E. et al.: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2012; **51**: 74-85

Therapiekritik

BACLOFEN (LIORESAL, GENERIKA) BEI ALKOHOLABHÄNGIGKEIT?

Der Bestseller eines französischen Kardiologen, der seine Alkoholabhängigkeit mit hochdosiertem Baclofen (LIORESAL, Generika) geheilt haben will, hat vor einigen Jahren ein großes Interesse an dem Muskelrelaxans zur Alkoholentwöhnung ausgelöst (vgl. [a-t 1/2010](#)). Besonders in Frankreich haben Off-label-Verordnungen stark zugenommen.¹ 2014 hat die französische Arzneimittelbehörde den Off-label-Gebrauch als Reservemittel zur Aufrechterhaltung einer Abstinenz oder zur Reduktion der Trinkmenge im Rahmen eines auf maximal drei Jahre begrenzten Programms (Recommandation Temporaire d'Utilisation [RTU]) offiziell erlaubt, allerdings unter strengen Auflagen. Die Liste der Kontraindikationen wie psychiatrische Komorbidität oder schwere Nieren-, Herz- oder Leberinsuffizienz ist lang. Vor Steigerung der Dosis auf täglich 120 mg oder höher muss ein in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit erfahrener Kollege konsultiert, vor Steigerung auf täglich 180 mg oder höher der Rat eines Spezialisten oder spezialisierten Zentrums eingeholt werden. Täglich 300 mg sind die erlaubte Höchstdosis.² Auch in Deutschland hat das Interesse an Baclofen zur Alkoholentwöhnung zugenommen. Zugelassen ist es zur symptomatischen Behandlung einer Spastik, beispielsweise im Rahmen einer Multiplen Sklerose, und bei Einnahme per os in Dosierungen bis 75 mg pro Tag, ausnahmsweise und in der Regel unter stationären Bedingungen bis maximal 90 mg bis 120 mg.³

Zur Alkoholentwöhnung fehlen bis heute aussagekräftige Nutzenbelege. Kleine Studien mit Baclofen in niedriger Dosierung (30 mg bis 50 mg/Tag) kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen.⁴⁻⁷ Eine erste ebenfalls sehr kleine randomisierte, an der Berliner Charité durchgeführte Studie (BACLAD) mit Baclofen in hoher Zieldosis (bis 270 mg/Tag) bei 56 Patienten findet in zwölf Wochen unter Verum eine signifikant höhere Abstinenzrate als unter Placebo.⁸ Die Studie ist für robuste Aussagen jedoch zu klein, deutlich zu kurz und im primären Endpunkt zudem nicht nach Intention to Treat, sondern unter Ausschluss von mehr als 20% der Patienten analysiert worden. Seit 2012 wurden in Frankreich zwei mit jeweils etwa 300 Teilnehmern vergleichsweise große Studien durchgeführt (ALPA-

DIR, BACLOVILLE),^{9,10} von denen zumindest eine¹⁰ die Patienten über die von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA geforderte Mindestzeit von zwölf Monaten¹¹ nachbeobachtet. Beide sind mittlerweile seit eineinhalb Jahren abgeschlossen,^{9,10,12} ohne dass Ergebnisse bekannt geworden sind. Im Oktober 2014 hat der Studienleiter der ALPADIR-Studie die Resultate noch für Ende desselben Jahres angekündigt.¹³ Auf Nachfrage schreibt er uns Ende 2015, dass die Ergebnisse „Eigentum der Firma Ethypharm“ seien.¹⁴ Die Firma selbst gibt an, auf die letzten Ergebnisse noch zu warten.¹⁵

Inzwischen mehren sich Berichte über **Schadwirkungen** von hochdosiertem Baclofen zur Alkoholentwöhnung, darunter lebensbedrohliche Intoxikationen. Alkoholabhängigkeit ist in hohem Maße mit suizidalem Verhalten assoziiert. In mehreren Fallserien werden Suizidversuche alkoholabhängiger Patienten mit Baclofenüberdosis berichtet, darunter ein tödlicher Verlauf.¹⁶⁻¹⁹ Entwicklung einer Baclofenabhängigkeit mit Dosissteigerung bis auf 500 mg pro Tag ist beschrieben.²⁰ Auch Rückfälle gefährden alkoholabhängige Patienten unter Therapie mit hochdosiertem Baclofen. Beschrieben sind Krampfanfälle und schwere Sedierung bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.^{21,22} Bei abruptem Absetzen des Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Analog droht zudem ein Entzugssyndrom, das mit Verwirrtheit und Halluzinationen ähnlich wie beim akuten Alkoholdelir verlaufen kann.²³

■ **Nach wie vor fehlen aussagekräftige Nutzenbelege für den Off-label-Gebrauch von (hochdosiertem) Baclofen (LIORESAL, Generika) zur Alkoholentwöhnung.**

■ **Es mehren sich jedoch Berichte über Schadwirkungen, darunter lebensbedrohliche Intoxikationen, schwere Sedierung, Krampfanfälle und Entzugssyndrom.**

■ **Wir erachten die Nutzen-Schaden-Bilanz nach wie vor als negativ.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 ROLLAND, B. et al.: Addiction 2012; **107**: 848-9
- 2 ANMS: Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Baclofène dans L'Alcool-Dependance, Febr. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=rzba>
- 3 Novartis: Fachinformation LIORESAL, Stand Nov. 2014
- R 4 ADDOLORATO, G. et al.: Alcohol Alcohol. 2002; **37**: 504-8
- R 5 ADDOLORATO, G. et al.: Lancet 2007; **370**: 1915-22
- R 6 GARBUTT, J.C. et al.: Alcohol. Clin. Exp. Res. 2010; **34**: 1849-57
- R 7 PONIZOVSKY, A.M. et al.: J. Subst. Abuse Treat. 2015; **52**: 24-30
- R 8 MÜLLER, C.A. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol. 2015; **25**: 1167-77
- 9 Ethypharm: ClinicalTrial.gov, Stand 29. Juli 2014; <http://www.a-turl.de/?k=elbe>
- 10 Assistance Publique – Hôpitaux de Paris: ClinicalTrials.gov, Stand 21. Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=rent>
- 11 EMA: Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence, 18. Febr. 2010; <http://www.a-turl.de/?k=embs>
- 12 NAU, J.Y.: Rev. Med. Suisse 2015; **11**: 1674-5
- 13 REYNAUD, M.: Diavortrag 21. Okt. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=thle>
- 14 REYNAUD, M.: Schreiben vom 21. Dez. 2015
- 15 Ethypharm: Schreiben vom 5. Jan. 2016
- 16 PAPE, E. et al.: Eur. Addict. Res. 2014; **20**: 300-304
- 17 FRANCHITTO, N. et al.: Alcohol Alcohol. 2014; **49**: 79-83
- 18 POMMIER, P. et al.: Bas. Clin. Pharmacol. Toxicol. 2014; **114**: 360-64
- 19 CHARIFOU, Y. et al.: Anaesth. Crit. Care Pain Med., online publ. 5. Dez. 2015; doi: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
- 20 AKOSILE, W., KLAN, M.: Drug Alcohol Rev. 2016; **35**: 115-6
- 21 ROLLAND, B. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol. 2015; **25**: 1631-36
- 22 ROLLAND, B. et al.: Alcohol Alcohol. 2012; **47**: 577-80
- 23 Prescrire Internat. 2014; **23**: 241

Korrespondenz

IMPFUNGEN NACH TNF-ALFA-HEMMERN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Ein Junge, dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Adalimumab (HUMIRA) behandelt wurde, soll nun geimpft werden. Wann können welche Impfungen bedenkenlos verabreicht werden?

Dr. med. C. BEHN (Kinderärztin)
D-78224 Singen
Interessenkonflikt: keiner

Die Anwendung von Tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-Hemmern in der Schwangerschaft wird in den Fachinformationen zwar nicht empfohlen, ist aber auch nicht explizit kontraindiziert.¹⁻⁵ Häufigste Indikation in dieser Situation scheint eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu sein. Bei insgesamt begrenzter Datenlage liegen die meisten Erfahrungen zu Infliximab (REMICADE u.a.) vor.⁶ Aufgrund ihres hohen Molekulargewichts gilt ein nennenswerter transplazentärer Übergang von TNF-alfa-Hemmstoffen während der Organogenese als unwahrscheinlich. Nach der 20. Schwangerschaftswoche werden die IgG1-Antikörper Adalimumab (HUMIRA) und Infliximab jedoch wie andere Immunglobuline der Klasse G zunehmend aktiv diaplazentar transportiert und können beim Neugeborenen therapeutische Konzentrationen erreichen.^{6-8*} In mehreren Untersuchungen liegen die bei der Geburt im Nabelschnurblut bzw. bei den Neugeborenen gemessenen Serumspiegel der beiden Antikörper ein Mehrfaches über denen der Mütter.^{8,11,12} Oft, aber nicht in allen Berichten,¹¹ sind die Konzentrationen bei Mutter und Kind umgekehrt proportional zum Abstand zur letzten Anwendung der Biologika.^{12,13} Sowohl Adalimumab als auch Infliximab sind auch dann bei den Neugeborenen nachweisbar, wenn die Therapie, wie zum Teil empfohlen,⁸ vor der 30. Schwangerschaftswoche ausgesetzt wird.^{12,13}

Säuglinge bauen die Antikörper offenbar deutlich langsamer ab als ursprünglich angenommen: Während in früheren Berichten ein Zeitraum von bis zu sechs Monaten beschrieben wird,^{8,11} können die Mittel nach neueren, bislang nicht vollständig publizierten Daten sogar bis zu zwölf Monate lang im kindlichen Blut nachweisbar sein.¹³ Eine Aufnahme von TNF-alfa-Hemmern über die Muttermilch gilt aufgrund der geringen bis fehlenden oralen Verfügbarkeit und der großen Molekülmasse als unwahrscheinlich.⁷

In der Literatur sind bislang nur wenige, allerdings schwerwiegende klinische Auswirkungen der intrauterinen Exposition auf das kindliche Immunsystem dokumentiert: So wird ein Säugling beschrieben, der nach Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft im Alter von drei Monaten gegen Tuberkulose immunisiert wird und einige Wochen später an disseminierter TBC stirbt.¹⁴ Bei drei Neugeborenen, die in den ersten Lebenstagen an Infektionen der Haut oder Durchfall erkranken, fällt eine schwere (Grad 3, < 500/ μ l) bzw. lebensbedrohliche (Grad 4, < 100/ μ l) Lymphopenie auf, die ebenfalls auf die Infliximab-Therapie der Mütter zurückgeführt wird. Die Autoren vermuten, dass die Häufigkeit dieser Komplikation unterschätzt sein könnte und empfehlen systematische Blutbildkontrollen bei der Geburt.¹⁵

In Leitlinien wird bislang dazu geraten, Säuglinge, deren Mütter in der Schwangerschaft mit einem TNF-alfa-Hemmer behandelt wurden, in den ersten sechs Lebensmonaten nicht mit **Lebendimpfstoffen** zu impfen.¹⁶⁻¹⁸ Hierzulande betrifft dies nur die Immunisierung gegen Rotaviren (ROTARIX u.a.). Die Fachinformation von Infliximab empfiehlt eine Wartezeit von mindestens sechs Monaten nach der Geburt,³ die von Adalimumab lediglich fünf Monate nach der letzten Anwendung des Antikörpers bei der Mutter.¹ Angesichts der neueren Daten sollte auf die Verwendung von Lebendimpfstoffen jedoch vorsichtshalber im gesamten ersten Lebensjahr verzichtet werden.^{13,19} Dies kann dann auch die Immunisierung gegen Masern betreffen, die von der STIKO in bestimmten Situationen bereits ab neun Monaten empfohlen wird.²⁰ Alternativ kommt gegebenenfalls die Bestimmung des Serumspiegels des TNF-alfa-Hemmers in Betracht.¹³

Bei den anderen im ersten Lebensjahr von der STIKO empfohlenen Impfungen handelt es sich um **Totimpfstoffe**, bei denen das Risiko einer durch das Impfantigen ausgelösten

Infektion nicht besteht. Sie sollen nach dem üblichen Schema verabreicht werden.¹⁶⁻¹⁹ Systematische Untersuchungen zur Bildung von Antikörpern bei geimpften Säuglingen nach Exposition gegenüber einem TNF-alfa-Hemmer sind nicht publiziert. In einer Untersuchung mit zwölf Kindern, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft mit Infliximab (10) oder Adalimumab (2) behandelt wurden und die das US-Standardimpfschema erhalten haben, wird bei einer Kontrolle 6 bis 28 Monate nach der Geburt bei jeweils einem Kind ein nicht protektiver Antikörpertiter gegen *Hämophilus influenzae* B bzw. Tetanus gefunden. Die Autoren werten die resultierende Seroprotektionsrate von 92% als adäquat.¹⁹ Bei Kindern, die wegen einer rheumatischen oder einer entzündlichen Darmerkrankung mit einem Tumornekrosefaktorhemmer behandelt werden, sind jedoch vor allem nach Influenzaimpfung (INFLUVAC u.a.) niedrigere Serokonversionsraten und/oder niedrigere Titer sowie eine raschere Abnahme der Antikörperkonzentrationen gegenüber den Kontrollgruppen (Gesunde oder mit anderen Mitteln behandelte Patienten) beschrieben.²¹ Ob bei in utero exponierten Säuglingen Titerkontrollen sinnvoll sind, bleibt offen. Explizit empfohlen werden diese in der Literatur nicht.

■ **Die meisten Daten zur Anwendung eines Tumornekrosefaktor-alfa-Hemmers in der Schwangerschaft liegen für Infliximab (REMICADE u.a.) vor.**

■ **Infliximab wie auch Adalimumab (HUMIRA) werden nach der 20. Schwangerschaftswoche zunehmend aktiv diaplazentar transportiert und können bei Neugeborenen therapeutische Konzentrationen erreichen.**

■ **Die beiden Antikörper sind bei den Säuglingen bis zu zwölf Monate lang im Blut nachweisbar.**

■ **Auf Lebendimpfstoffe ist während des ersten Lebensjahres daher zu verzichten. Totimpfstoffe können hingegen nach den üblichen Empfehlungen verabreicht werden.**

- 1 Abbvie: Fachinformation HUMIRA, Stand Nov. 2015
- 2 Pfizer: Fachinformation ENBREL, Stand Nov. 2015
- 3 MSD: Fachinformation REMICADE, Stand Sept. 2015
- 4 UCB: Fachinformation CIMZIA, Stand Dez. 2015
- 5 MSD: Fachinformation SIMPONI, Stand Nov. 2015
- 6 WEBER-SCHOENDORFER, C. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; **80**: 727-39
- 7 <http://www.embryotox.de>
- 8 GISBERT, J.P., CHAPARRO, M.: Am. J. Gastroenterol. 2013; **108**: 1426-38
- 9 MURASHIMA, A. et al.: Ann. Rheum. Dis. 2009; **68**: 1793-4
- 10 BERTHELSEN, B.G. et al.: Rheumatology 2010; **49**: 2225-7
- 11 MAHADEVAN, U. et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; **11**: 286-92
- 12 ZELINKOVA, Z. et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; **11**: 318-21
- 13 JULSGAARD, M. et al.: Gastroenterology 2015; **148** (Suppl. 1): S108 (Abstr.)
- 14 CHEENT, K. et al.: J. Crohns Colitis 2010; **4**: 603-5
- 15 GUIDDIR, T. et al.: Pediatrics 2014; **134**: e1189-93
- 16 Van der WOUDE, C.J. et al.: J. Crohns Colitis 2015; **9**: 107-24
- 17 NGUYEN, G.C. et al.: Gastroenterology 2016; **150**: 734-57
- 18 MAHADEVAN, U. et al.: Am. J. Gastroenterol. 2011; **106**: 214-23
- 19 SHEIBANI, S. et al.: Dig. Dis. Sci., online publ. am 2. Jan. 2016
- 20 STIKO: Epidem. Bull. 2015; Nr. 34: 327-61; <http://www.a-turl.de/?k=atzh>
- 21 GROOT, N. et al.: Curr. Rheumatol. Rep. 2015; **17**: 46 (20 Seiten)

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Certolizumab pegol: CIMZIA (A, CH)

Etanercept: ENBREL (A, CH)

Ezetimib: EZETROL (A, CH)

Ezetimib + Atorvastatin: ATOZET (A)

Ezetimib + Simvastatin: INEGY (A, CH)

Golimumab: SIMPONI (A, CH)

Influenza-Impfstoff, trivalent: INFLUVAC (A, CH)

Rotavirus-Impfstoff: ROTARIX (A, CH)

Kurz und bündig

Ezetimib (EZETROL, in INEGY, ATOZET u.a.): Jetzt auch zur kardiovaskulären Prävention? Die Fachinformationen zu Ezetimib (EZETROL) sowie zu den Fixkombinationen des Lipidsenkers mit Simvastatin (INEGY u.a.) bzw. Atorvastatin (ATOZET u.a.) enthielten bislang den Hinweis, dass eine positive Wirkung von Ezetimib auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität noch nicht nachgewiesen wurde.¹ Hersteller MSD hat nach Abschluss der IMPROVE-IT-Studie² mit Ezetimib plus Simvastatin trotz der marginalen Ergebnisse dieser Untersuchung (a-t 2015; **46**: 58) für seine Ezetimibpräparate sowohl hierzulande als auch in den USA die Zulassung zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beantragt – mit unterschiedlichem Erfolg. Während das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) diese Indikationserweiterung nicht nur für INEGY, sondern gleich auch

* Das Fusionsprotein Etanercept (ENBREL u.a.) und das Fab-Fragment Certolizumab (CIMZIA) scheinen deutlich weniger gut diaplazentar übertragen zu werden⁹⁻¹¹ und sind daher möglicherweise weniger riskant, sind aber diesbezüglich schlechter untersucht. Für Golimumab (SIMPONI), wie Adalimumab und Infliximab ein IgG1-Antikörper, gibt es bislang kaum Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Mefloquin:
LARIAM
(A)
MEPHA-
QUIN
(CH)

Nateglinid:
STARLIX
(CH)

Repaglinid:
NOVO-
NORM
(A, CH)

Salmeterol-
Inhalat:
SEREVENT
(A, CH)

noch für die in der IMPROVE-IT-Studie gar nicht geprüfte Fixkombination ATOZET sowie für Ezetimib in freier Kombination mit irgendeinem Statin genehmigt hat,³⁻⁵ hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA den Antrag soeben abgelehnt.⁶ Die Behörde folgt damit dem Votum ihrer Berater, die sich im Dezember 2015 mehrheitlich dagegen ausgesprochen hatten. Nach Einschätzung vieler Berater ist der in IMPROVE-IT beobachtete klinische Effekt der Kombination im Vergleich zu Simvastatin allein mit Reduktion eines kardiovaskulären Sammelendpunkts von 35% auf 33% und fehlendem Einfluss auf die Sterblichkeit für eine Indikationserweiterung zu gering und wegen einer relativ hohen Verlustrate in der Nachbeobachtung, die zudem unter dem Prüfpräparat noch etwas höher ist, zu wenig robust. Einen überzeugenden Beleg für einen klinisch bedeutsamen Nutzen von Ezetimib kann die Mehrheit der Experten in den Ergebnissen der IMPROVE-IT-Studie nicht erkennen.^{7,8} Wir sehen weiterhin keine Indikation für Ezetimib, –Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 MSD: Fachinformation EZETROL, Stand Apr. 2015
- R 2 CANNON, C. et al.: N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2387-97
- 3 MSD: Fachinformation INEGY, Stand Febr. 2016
- 4 MSD: Fachinformation ATOZET, Stand Febr. 2016
- 5 MSD: Fachinformation EZETROL, Stand Febr. 2016
- 6 YOUNG, D.: Scrip vom 17. Febr. 2016
- 7 FDA: Transcript Advisory Committee Meeting, 14. Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=unau>
- 8 FDA: Summary Minutes Advisory Committee Meeting, 14. Dez. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=oder>

Salmeterol-
Inhalat +
Fluticason-
Inhalat:
SERETIDE
(A, CH)

Neues zur Sicherheit langwirkender Betamimetika bei Asthma: Langwirkende Betamimetika (LABA) wie Salmeterol (SEREVENT u.a.) stehen seit Längerem im Verdacht, das Risiko schwerwiegender Asthmakomplikationen und die Asthmasterblichkeit zu erhöhen. Überzeugende Sicherheitsbelege fehlen auch für die leitliniengerechte Anwendung ausschließlich in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (a-t 2005; 36: 74, 2006; 37: 65 und 2010; 41: 47-8). 2011 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA von allen vier Herstellern der in den USA zugelassenen Präparate große Sicherheitsstudien als Zusatz zu inhalativen Kortikosteroiden gefordert.¹ Die erste dieser Studien – zu Salmeterol in Fixkombination mit Fluticasonpropionat (VIANI, Generika) – liegt jetzt veröffentlicht vor (AUSTRI-Studie).² 11.679 erwachsene oder jugendliche (≥ 12 Jahre) Patienten mit mäßigem bis schwerem stabilen Asthma und mindestens einer Exazerbation in den vorausgegangenen zwölf Monaten, aber ohne lebensbedrohliche Asthmakomplikation in der Vorgeschichte, inhalieren sechs Monate lang statt ihrer bisherigen Asthmamittel entweder Fluticason allein oder in Fixkombination mit Salmeterol. Die Fluticasondosis – zweimal täglich 100 µg, 250 µg oder 500 µg – richtet sich nach der Vormedikation und dem Grad der Asthmakontrolle bei Randomisierung. Primär ist die Studie auf Nichtunterlegenheit der Salmeterol (2 x 50 µg/Tag)-Fluticason-Kombination gegenüber Fluticason allein im Hinblick auf einen kombinierten Sicherheitsendpunkt aus asthmabedingten Krankenhausaufnahmen, Intubationen und Todesfällen ausgelegt (obere Grenze der Hazard Ratio [HR] für Nichtunterlegenheit < 2,0). Sekundär wird die Wirksamkeit auf schwere Asthmaexazerbationen, bei denen systemische Glukokortikoide, Vorstellung in Notfallambulanz oder Krankenhausaufnahmen erforderlich werden, geprüft. Zu schwerwiegenden Asthmakomplikationen kommt es unter der Fixkombination bei 34 Patienten, unter Fluticason allein bei 33 Patienten. Damit wird Nichtunterlegenheit erreicht (HR 1,03; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,64-1,66). Asthmabedingte Todesfälle kommen in der Studie gar nicht vor, asthmabedingte Intubationen nur bei zwei Patienten unter Fluticasonmonotherapie.² Für diese seltenen Komplikationen ist die Studie ohnehin nicht gewertet. Geplant ist, die vier von der FDA angeforderten Sicherheitsstudien bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Abschluss im Hinblick auf diese Endpunkte gemeinsam auszuwerten.¹ Die AUSTRI-Studie bestätigt die Wirksam-

keit langwirkender Betamimetika: Schwere Asthmaexazerbationen kommen unter der Fixkombination bei 8% der Patienten vor, im Vergleich zu 10% unter Fluticason allein (HR 0,79; 95% CI 0,70-0,89).² Die neuen entwarnenden Sicherheitsdaten zu Salmeterol bei Asthma gelten wegen möglicher Adhärenzprobleme streng genommen nicht für die freie Kombination mit einem inhalativen Glukokortikoid und sind auch nicht auf jüngere Kinder und Patienten mit instabiler Erkrankung und lebensbedrohlichen Komplikationen in der Anamnese übertragbar.³ Der Einfluss langwirkender Betamimetika auf die Asthmasterblichkeit, für die die Studie nicht gewertet ist, bedarf zudem weiterer Klärung, –Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 CHOWDHURY, B.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2011; 364: 2473-5
- R 2 STEMPEL, D.A. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 6. März 2016 (9 Seiten); doi: 10.1056/NEJMoa1511049
- 3 MARTINEZ, F.D.: N. Engl. J. Med., online publ. am 6. März 2016 (2 Seiten); doi: 10.1056/NEJMe1601040

Verordnungseinschränkungen für Glinidantidiabetika

Ab 1. Juli 2016 sind Glinidantidiabetika nur noch eingeschränkt bzw. nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig: Repaglinid (NOVONORM, Generika) darf nur noch bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatininclearance unter 25 ml/min verordnet werden, für die andere orale Antidiabetika nicht infrage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist. Nateglinid (STARLIX) kann überhaupt nicht mehr zu Lasten der GKV rezeptiert werden.^{1,2**} Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entschied, diese bereits 2010 beschlossene, jedoch vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beanstandete Verordnungseinschränkung nach einem 2015 gegenüber dem Ministerium gewonnenen Rechtstreit nun in Kraft treten zu lassen. Das BMG hatte – möglicherweise im Interesse eines pharmazeutischen Unternehmens – versucht, das Verfahren bis zum Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Januar 2011 zu verzögern. Hinsichtlich der Unzweckmäßigkeit als Grund für einen Ausschluss von der Verordnungsfähigkeit trägt seitdem der G-BA die Beweislast.³ Für die seit 17 bzw. 15 Jahren auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe liegen dem Gremium keine relevanten Studien zu klinischen Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.¹ Dennoch wurden 2014 von Repaglinid 27 Mio. Tagesdosierungen verordnet und von Nateglinid 1 Mio. – im Wert von insgesamt 26 Mio. Euro.⁴ Wegen der fehlenden Belege für einen klinischen Nutzen raten wir seit Markteinführung von Glinidantidiabetika ab (a-t 1998; Nr. 11: 100-1 und 2001; 32: 52). Repaglinid erachten wir in der verbleibenden Verordnungsnische bei Typ-2-Diabetes mit schwerer Niereninsuffizienz allenfalls als perorales Reservemittel zur Symptomminderung bei sehr hohen Glukosewerten, wenn Insulin nicht akzeptiert wird (a-t 2015; 46: 42-7).

- 1 G-BA: Pressemitteilung vom 18. Febr. 2016; <http://www.a-turl.de/?k=ging>
- 2 G-BA: Beschluss vom 18. Febr. 2016; <http://www.a-turl.de/?k=ohne>
- 3 Landessozialgericht Berlin-Brandenburg: Urteil vom 27. Mai 2015; <http://www.a-turl.de/?k=olsb>
- 4 FREICHEL, M., MENGEL, K. in: SCHWABE, U., PAFFRATH, D. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2015“, Springer, Heidelberg 2015, Seite 406f.

Stiller Abgang des Malariamittels Mefloquin (LARIAM): Die Roche AG hat im Februar 2016 in Deutschland¹ und in Dänemark² auf die Zulassung des Malariamittels Mefloquin (LARIAM) verzichtet – wegen der „sinkenden Nachfrage durch hohen Wettbewerbsdruck aufgrund geänderter Therapieempfehlungen“, wie uns der Konzern mitteilt. In der Schweiz, dem Basisstandort des Konzerns, und in den USA hat Roche die Vermarktung bereits eingestellt, für Irland³ das Verkaufende für Mitte 2016 angekündigt. In Deutschland können Großhandel und Apotheken bis zu zwei Jahre lang noch vorhandene LARIAM-Packungen abverkaufen (§ 31 [4]

* Vorversion am 19. Febr. 2016 als blitz-a-t veröffentlicht.
** Ausnahmen sind medizinisch begründete Einzelfälle.

AMG). Sind die Restbestände verbraucht, darf das Präparat nur auf der Basis von Einzelimporten aus dem Ausland besorgt werden (§ 73 [3] AMG),¹ derzeit beispielsweise noch aus Österreich. Wir sehen den wesentlichen Grund für Zulassungsverzicht und Vertriebs Einstellungen in den vielen Hinweisen auf schwerwiegende, potenziell Monate lang anhaltende oder irreversible Schädigungen. So können Katarakt, Netzhautanomalien und Optikusneuropathie auch noch mit Verzögerung nach der Behandlung auftreten, zum Teil sehr langsam abklingen oder persistieren (a-t 2014; 45: 24).⁴ Auch neurologische Störwirkungen wie Schwindel, Gleichgewichtsstörungen oder Tinnitus können bis zu Jahre andauern oder permanent bestehen bleiben. Angst, Depression, Halluzination, Panik, Psychose und Selbstmordgedanken; a-t 2013; 44: 72) sowie Beeinträchtigungen der Feinkoordination oder räumlichen Orientierung (a-t 1994; Nr. 6: 54) sind seit vielen Jahren als unerwünschte Folgen bekannt. Für überwiegend gesunde Reisende, die das Malariamittel prophylaktisch einnehmen, erachten wir derartige Schädigungen, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen und die eventuell permanent anhalten, für nicht akzeptabel. Alternativen gibt es allerdings nicht viele: In Betracht kommen Atovaquon plus Proguanil (MALARONE, Generika) sowie das preiswerte, aber potenziell fototoxische Doxycyclin (DOXY-CT u.a. Generika), das zwar von der WHO, der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit (DTG) u.a. als Alternative genannt wird, hierzulande jedoch wegen fehlender Zulassung als Malariaphylaktikum off label verordnet werden muss.

- 1 Pharm. Ztg. 2016; 161(8): 103
- 2 Roche: Schreiben vom 9. März 2016
- 3 PHELAN, S.: News Health 13. Okt. 2005; <http://www.a-turl.de/?k=rter>
- 4 Roche (Schweiz): Ärzteschreiben, Jan. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=rbar>

Netzwerk aktuell

▼ Evolocumab (REPATHA) diabetogen? Ein 77-jähriger Mann erhält nach Stentimplantation neben Ticagrelor (BRILIQUE) und weiteren Arzneimitteln zunächst den CSE-Hemmer Atorvastatin (SORTIS, Generika). Da er diesen nicht verträgt, wird auf zweiwöchentliche Subkutaninjektionen des neuen PCSK9-Hemmers ▼ Evolocumab (REPATHA, vgl. a-t 2015; 46: 109-10) umgestellt. Darunter sinkt zwar das LDL-Cholesterin auf unter 60 mg/dl. Nach mehrwöchiger Behandlung steigt jedoch der zuvor normale Glukosespiegel auf nüchtern 124 mg/dl und postprandial 160 mg/dl. Im oralen Glukosetoleranztest zeigt sich eine gestörte Glukosetoleranz (NETZWERK-Bericht 16.966). Da es Hinweise gibt, dass der LDL-Rezeptor eine Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus spielen könnte¹ und weil sich für Statine ein diabetogenes Potenzial herausgestellt hat (a-t 2012; 43: 31-2),^{1,2} wurde während der Zulassungsverfahren für Evolocumab in Europa und den USA ein besonderes Augenmerk auf eine mögliche diabetogene Wirkung von Evolocumab gerichtet. Die EMA bescheinigt Evolocumab, dass es keinen substanziell ungünstigen Effekt auf den Glukosestoffwechsel gezeigt habe.² Die US-amerikanische FDA hingegen sieht in den vorliegenden Daten ein potenzielles Signal für die Entwicklung eines Diabetes, insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Glukosetoleranz, und hat sowohl für Evolocumab als auch für den zweiten PCSK9-Hemmer ▼ Alirocumab (PRALUENT, vgl. a-t 1/2016a) als Zulassungsaufgabe die weitere Klärung in randomisierten kontrollierten Langzeitstudien angeordnet.^{1,3,4} Wir sehen derzeit für Evolocumab lediglich eine Reserveoption für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Blutzuckerkontrollen erscheinen uns ratsam, –Red.

- 1 FDA: Medical Review REPATHA, 24. Aug. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=emna>
- 2 EMA: Beurteilungsbericht (EPAR) REPATHA, Mai 2015; <http://www.a-turl.de/?k=aiga>
- 3 FDA: Approval Letter vom 27. Aug. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=hemn>
- 4 FDA: Approval Letter vom 24. Juli 2015; <http://www.a-turl.de/?k=mkir>

4330 Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Alirocumab: PRALUENT (A)

Atorvastatin: SORTIS (A, CH)

Atovaquon + Proguanil: MALARONE (A, CH)

Doxycyclin: VIBRAMYCIN (A, CH)

Evolocumab: REPATHA (A, CH)

Idelalisib: ZYDELIG (A, CH)

Ticagrelor: BRILIQUE (A, CH)

Nebenwirkungen

STUDIENSTOPP: TÖDLICHE INFESTIONEN U.A. UNTER ▼ IDELALISIB (ZYDELIG)

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA und die US-amerikanische FDA informieren aktuell über schwerwiegende Störwirkungen und Todesfälle unter dem nur für bestimmte Patientengruppen mit chronisch lymphatischer Leukämie oder follikulärem Lymphom zugelassenen Phosphatidylinositol-3-Kinase-Hemmer ▼ Idelalisib (ZYDELIG).^{1,2} Das erhöhte Risiko wurde laut EMA in drei klinischen Studien beobachtet, in denen Idelalisib hinsichtlich der Kombination mit anderen Mitteln und der eingeschlossenen Patienten anders als zugelassen angewendet wurde, und soll meist durch Infektionen bedingt sein.¹ Insgesamt stoppt der Anbieter laut FDA jedoch sechs Studien.² Beide Behörden begutachten nun die Daten.^{1,2} Währenddessen sollen Patienten, die mit Idelalisib behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen für Infektionen, die unter der Therapie sehr häufig auftreten,³ überwacht werden.¹

In der US-amerikanischen Produktinformation wird vor schwerwiegenden und tödlichen unerwünschten Folgen der Anwendung aufgrund von Hepatotoxizität, Durchfall, Kolitis, Darmperforation und Pneumonitis gewarnt,⁴ während hierzulande tödliche Schädigungen in der Fachinformation nicht genannt sind.³ Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sah bei seiner Nutzenbewertung vor einem Jahr für den Kinasehemmer allenfalls bei einigen Subpopulationen Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.⁵

- 1 EMA: Pressemitteilung vom 11. März 2016; <http://www.a-turl.de/?k=amsl>
- 2 FDA: FDA Alert, 14. März 2016; <http://www.a-turl.de/?k=uahg>
- 3 Gilead: Fachinformation ZYDELIG, Stand Jan. 2016
- 4 Gilead: US-am. Produktinformation ZYDELIG, Stand Juli 2014; <http://www.a-turl.de/?k=eila>
- 5 G-BA: Beschluss vom 19. März 2015; <http://www.a-turl.de/?k=laaz>

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

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

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

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

Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet.

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: Einzelpersonen print inkl. online: 55,80 €, nur print: 52,80 €, digital inkl. online: 50,30 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 63 €.

Studenten (Nachweis erforderl.) print inkl. online: 40,20 €, nur print: 37,20 €, digital inkl. online: 34,60 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online) 44,50 €.

Institutionen mit Mehrfachlesern print inkl. online (5 User): 111,60 €, nur print: 105,60 €, Preise digital und Kombiabo auf Anfrage.

Ausland: zzgl. 8 € Versand (print, Kombiabo).

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.

© 2016, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



e a-t 3/2016a

ONKOLOGIKA IN ÜBERGROSSEN INJEKTIONSFLÄSCHCHEN* ... verursachen Abfall für Millionen Euro

Infusionslösungen für die Onkologie werden überwiegend individuell nach Gewicht oder Körperoberfläche dosiert. Pharmahersteller bieten ihre Produkte jedoch fast ausschließlich in nur einer oder zwei Wirkstärken an, sodass oft beträchtliche Mengen Wirkstoff in den Injektionsfläschchen übrig bleiben – Wirkstoff, der teuer bezahlt werden muss und dessen Produktion und nachfolgende Entsorgung die Umwelt belastet. Im Prinzip kann der Rest einer Injektionslösung im Rahmen der Haltbarkeit für einen nachfolgenden Patienten verwendet werden. Dies ist vor allem in Apotheken großer Kliniken möglich, die viele Krebspatienten versorgen. In kleineren Krankenhäusern und im ambulanten Bereich sind die Chancen der Verwendung der Restmengen hingegen eingeschränkt.

US-amerikanische Onkologen rechnen hoch, dass sich der Wert der Restmengen parenteraler Krebsmittel in den USA

* Dieser Text entspricht dem Blickpunkt-Artikel in a-t 2016: 47: 25-6, ergänzt um zwei Tabellen

2016 auf rund 1,8 Milliarden Dollar summiert, was 10% des entsprechenden Teilmarktes entspricht.¹ Ein in den USA offensichtlich relativ geringer Anteil der Restmengen, der bei nachfolgenden Patienten verwendet wird, ist dabei berücksichtigt. Um das Ausmaß der Verwürfe abzuschätzen, vergleichen die Autoren den Wirkstoffgehalt der 20 wichtigsten in der Onkologie verwendeten Parenteralia, die in Injektionsfläschchen für eine Einzeldosis angeboten werden, mit der niedrigsten zugelassenen Dosis für Patienten mit 70 kg Gewicht oder 1,7 m² Körperoberfläche (KOF).

Wie zu erwarten, beeinflusst jede Veränderung dieser Vorgaben das Ergebnis der Modellrechnung: So sinkt der Kostenanteil für die zu verworfenden Restmengen auf 1,4 Milliarden Dollar, wenn alle Patienten die höchste zugelassene Dosis erhalten würden, und steigt auf 2 Milliarden Dollar, wenn das Körpergewicht (KG) generell 10% niedriger angesetzt würde.¹ Der in den Injektionsfläschchen verbleibende Rest hängt aber auch wesentlich davon ab, ob die im Handelspräparat enthaltene Wirkstoffmenge therapiegerecht ist und ob die benötigte Dosis – bei Angebot verschiedener Wirkstärken – gestückt werden kann.

Therapiegerechte Dosisstärken fehlen oft – nicht nur in den USA, sondern auch in **Deutschland**. Wir haben die potenziell zu verworfenden Restmengen für Präparate des deut-

Tabelle 1: Deutschland – Verschwendung durch nicht therapiegerechte Packungsgrößen bei Parenteralia, die in der Onkologie verwendet werden; Einzeldosierungen im Vergleich zu den in den Injektionsfläschchen verbleibenden Restmengen – jeweils bezogen auf die erste von der FDA zugelassene Indikation,¹ Berechnungen für Körpergewicht von 70 kg bzw. Körperoberfläche von 1,7 m².

Wirkstoff Handelsname	erste zugelassene Indikation (nach ¹)	Dosis pro kg oder m ²	typische Einzeldosis	Dosis im Handel Preis*/1 Flasche	zu verworfender Wirkstoff		
					Menge/Dosis	% der Dosis	Kosten*
▼ Asparaginase Erw. chr. ERWINASE	akute lymphatische Leukämie	25.000 IE/m ²	42.500 IE	10.000 IE 1.120 €	7.500 IE	15%	840 €
Bendamustin LEVACT	chronische lymphatische Leukämie	100 mg/m ²	170 mg	25 mg, 100 mg 89 €, 348 €	5 mg	2,9%	18 €
Bevacizumab AVASTIN	Kolorektalkarzinom	5 mg/kg	350 mg	100 mg, 400 mg 472 €, 1.683 €	50 mg	12,5%	210 €
Bortezomib VELCADE	Multiples Myelom	1,3 mg/m ²	2,2 mg	3,5 mg (1 mg a.H.) 1.643 €	1,3 mg	37,1%	610 €
▼ Brentuximabvedotin ADCETRIS	Lymphom	1,8 mg/kg	126 mg	50 mg 3.918 €	24 mg	16%	1.881 €
▼ Cabazitaxel JEVTANA	Prostatakarzinom	25 mg/m ²	42,5 mg	60 mg 5.189 €	17,5 mg	29,2%	1.513 €
▼ Carfilzomib KYPROLIS	Multiples Myelom	20 mg/m ²	34 mg	60 mg 1.699 €	26 mg	43,3%	736 €
Cetuximab ERBITUX	Kopf-Hals-Karzinom	250 mg/m ²	425 mg	100 mg, 500 mg 302 €, 1.464 €	75 mg	15%	220 €
▼ Eribulin HALAVEN	Mammakarzinom	1,23 mg/m ²	2,1 mg	0,88 mg, 1,32 mg 419 €, 623 €	0,1 mg	4,5%	47 €
Filgrastim NEUPOGEN	Neutropenie	5 µg/kg (= 0,5 Mio E/kg)	350 µg	300 µg**, 480 µg** 178 €, 281 €	130 µg	27,1%	76 €
▼ Ipilimumab YERVOY	Melanom	3 mg/kg	210 mg	50 mg, 200 mg 3.958 €, 15.659 €	40 mg	16%	3.139 €
▼ Nivolumab OPDIVO	Melanom	3 mg/kg	210 mg	40 mg, 100 mg 732 €, 1.804 €	10 mg	4,5%	182 €
Paclitaxel an Albumin geb. ABRAXANE	Mammakarzinom	260 mg/m ²	442 mg	100 mg 416 €	58 mg	11,6%	241 €
Panitumumab VECTIBIX	Kolorektalkarzinom	6 mg/kg	420 mg	100 mg, 400 mg 628 €, 2.452 €	80 mg	16%	493 €
▼ Pembrolizumab KEYTRUDA	Melanom	2 mg/kg	140 mg	50 mg 2.245 €	10 mg	6,7%	449 €
Pemetrexed ALIMTA	Bronchialkarzinom	500 mg/m ²	850 mg	100 mg, 500 mg 522 €, 2.533 €	50 mg	5,6%	257 €
▼ Ramucirumab CYRAMZA	Magenkarzinom	8 mg/kg	560 mg	100 mg, 500 mg 648 €, 3.144 €	40 mg	6,7%	253 €
Rituximab MABTHERA i.v.	Non-Hodgkin-Lymphom	375 mg/m ²	637,5 mg	100 mg, 500 mg 420 €, 2.044 €	62,5 mg	8,9%	258 €
▼ Trastuzumab Emtansin KADCYLA	Mammakarzinom	3,6 mg/kg	252 mg	100 mg, 160 mg 2.038 €, 3.226 €	8 mg	3,1%	162 €

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

* Alle Preisangaben bezogen auf Listenpreise (Apothekenverkaufspreis mit MwSt.)

** Fertigspritze

© 2016 **arznei-telegramm®**

schen (Tabelle 1) und des österreichischen (Tabelle 2) Marktes berechnet.

Beispiel **Bortezomib** (VELCADE): Das Mittel zur Behandlung eines Multiplen Myeloms gibt es in den USA wie hierzulande lediglich in Durchstechfläschchen zu 3,5 mg. Bei einer typischen Einzeldosis von 2,2 mg (1,3 mg/m² KOF) bleiben also 1,3 mg übrig: 37% sind somit gegebenenfalls zu entsorgen (vgl. Tabelle 1). Bei sechs Zyklen mit jeweils vier Injektionen summiert sich dies pro Patient auf 14.640 €.* Der GKV-Spitzenverband errechnet für 2015 allein für den Bereich der ambulanten Versorgung Verwürfe von VELCADE im Wert von knapp 16 Millionen €.² Vor fünf Jahren hat Janssen-Cilag in Deutschland die Packungsgröße mit 1 mg Bortezomib, die eine flexiblere Dosierung ermöglichte, aus dem Handel** genommen. Der Profit wird durch Verringerung auf nur eine Dosisstärke gesteigert: Statt 3 Fläschchen zu 1 mg müssen seitdem für eine 3,5-mg-Packung 200 € mehr bezahlt und statt 0,8 mg nunmehr 1,3 mg Wirkstoff im Wert von 610 € verworfen werden.

* Alle Angaben für die Kosten deutscher Präparate nach Listenpreisen (Apothekenverkaufspreise inklusive Mehrwertsteuer).

** Janssen begründet dies damit, dass sich in Deutschland die subkutane Gabe von Bortezomib aufgrund besserer Verträglichkeit durchgesetzt habe und 1 mg „technisch für die subkutane Gabe aufgrund des geringeren Volumens nicht zubereitbar“ sei.³ Hier erscheinen uns Zweifel angebracht, –Red.

Das Potenzial der Umsatzmaximierung durch gezielte Umstellung von Packungsgrößen wird auch beim Melanommittel **▼Pembrolizumab** (KEYTRUDA) deutlich: In den USA hat MSD die Dosis pro Flasche von 50 mg auf 100 mg erhöht.³ Bei einer Einzeldosierung von 140 mg (2 mg/kg KG) bleiben seitdem nicht mehr nur 10 mg übrig (bei dreimal 50 mg), sondern das Sechsfache (60 mg, bei zweimal 100 mg). In Deutschland bietet die Firma nach wie vor nur 50-mg-Fläschchen an. Die vergleichsweise geringe Restmenge von 10 mg entspricht einem Verkaufswert von 449 €.

Zwischen 3% und 43% der in den Parenteralia enthaltenen Wirkstoffmenge bleiben als Rest über (USA:¹ 1% bis 33%). Am ungünstigsten schneidet hierzulande mit 43% (Wert 736 €) das zur Therapie eines Multiplen Myeloms verwendete **▼Carfilzomib** (KYPROLIS) ab. Am teuersten ist der potenzielle Verwurf beim Melanommittel **▼Ipilimumab** (YERVOY), bei dem ggf. 16% des Wirkstoffes – Kostenanteil über 3.100 € – als Rest anfallen. Und dies pro Patient alle drei Wochen!

Nicht therapiegerecht dosierte Injektionsfläschchen gibt es auch außerhalb der Onkologie, beispielsweise beim Antikörper **Infliximab** (REMICADE u.a.), der indikationsabhängig in Einzeldosierungen von 3 mg/kg KG oder 5 mg/kg KG – entsprechend 210 mg oder 350 mg – dosiert wird. Bei den erhält-

Warenzeichen in der Schweiz (Beispiele; Warenzeichen für Österreich siehe Tab. 2)

Bendamustin: RIBOMUSTIN

Bevacizumab: AVASTIN

Bortezomib: VELCADE

Brentuximabvedotin: ADCETRIS

Cabazitaxel: JEVTANA

Carfilzomib: KYPROLIS

Cetuximab: ERBITUX

Eribulin: HALAVEN

Filgrastim: NEUPOGEN

Infliximab: REMICADE

Ipilimumab: YERVOY

Nivolumab: OPDIVO

Paclitaxel an Albumin gebunden: ABRAXANE

Panitumumab: VECTIBIX

Pembrolizumab: KEYTRUDA

Pemetrexed: ALIMTA

Ramucirumab: CYRAMZA

Rituximab: MABTHERA

Trastuzumab Emtansin: KADCYLA

Tabelle 2: Österreich – Verschwendung durch nicht therapiegerechte Packungsgrößen bei Parenteralia, die in der Onkologie verwendet werden; Einzeldosierungen im Vergleich zu den in den Injektionsfläschchen verbleibenden Restmengen – jeweils bezogen auf die erste von der FDA zugelassene Indikation,¹ Berechnungen für Körpergewicht von 70 kg bzw. Körperoberfläche von 1,7 m².

Wirkstoff Handelsname	erste zugelassene Indikation (nach ¹)	Dosis pro kg oder m ²	typische Einzeldosis	Dosis im Handel Preis*/1 Flasche	zu verwerfender Wirkstoff Menge/Dosis	% der Dosis	Kosten*
▼Asparaginase Erw. chr. ERWINASE	akute lymphatische Leukämie	25.000 IE/m ²	42.500 IE	10.000 IE 1.086 €	7.500 IE	15%	815 €
Bendamustin LEVACT	chronische lymphatische Leukämie	100 mg/m ²	170 mg	25 mg, 100 mg 120 €, 437 €	5 mg	2,9%	23 €
Bevacizumab AVASTIN	Kolorektalkarzinom	5 mg/kg	350 mg	100 mg, 400 mg 567 €, 1.948 €	50 mg	12,5%	243 €
Bortezomib VELCADE	Multipl. Myelom	1,3 mg/m ²	2,2 mg	3,5 mg 1.703 €	1,3 mg	37,1%	632 €
▼Brentuximabvedotin ADCETRIS	Lymphom	1,8 mg/kg	126 mg	50 mg 4.787 €	24 mg	16%	2.298 €
▼Cabazitaxel JEVTANA	Prostatakarzinom	25 mg/m ²	42,5 mg	60 mg 7.003 €	17,5 mg	29,2%	2.042 €
▼Carfilzomib KYPROLIS	Multipl. Myelom	20 mg/m ²	34 mg	60 mg 1.949 €	26 mg	43,3%	845 €
Cetuximab ERBITUX	Kopf-Hals-Karzinom	250 mg/m ²	425 mg	100 mg, 500 mg 316 €, 1.459 €	75 mg	15%	219 €
▼Eribulin HALAVEN	Mammakarzinom	1,23 mg/m ²	2,1 mg	0,88 mg 613 €	0,54 mg	20,5%	376 €
Filgrastim NEUPOGEN	Neutropenie	5 µg/kg (= 0,5 Mio E/kg)	350 µg	300 µg**, 480 µg** 106 €, 161 €	130 µg	27,1%	44 €
▼Ipilimumab YERVOY	Melanom	3 mg/kg	210 mg	50 mg, 200 mg 6.092 €, 24.237 €	40 mg	16%	4.853 €
▼Nivolumab OPDIVO	Melanom	3 mg/kg	210 mg	40 mg, 100 mg 857 €, 2.079 €	10 mg	4,5%	211 €
Paclitaxel an Albumin geb. ABRAXANE	Mammakarzinom	260 mg/m ²	442 mg	100 mg 508 €	58 mg	11,6%	294 €
Panitumumab VECTIBIX	Kolorektalkarzinom	6 mg/kg	420 mg	100 mg, 400 mg 648 €, 2.463 €	80 mg	16%	498 €
▼Pembrolizumab KEYTRUDA	Melanom	2 mg/kg	140 mg	50 mg 2.483 €	10 mg	6,7%	497 €
Pemetrexed ALIMTA	Bronchialkarzinom	500 mg/m ²	850 mg	100 mg, 500 mg 523 €, 2.303 €	50 mg	5,6%	244 €
▼Ramucirumab CYRAMZA	Magenkarzinom	8 mg/kg	560 mg	100 mg, 500 mg 892 €, 4.289 €	40 mg	6,7%	345 €
Rituximab MABTHERA i.v.	Non-Hodgkin-Lymphom	375 mg/m ²	637,5 mg	100 mg, 500 mg 458 €, 2.202 €	62,5 mg	8,9%	278 €
▼Trastuzumab Emtansin KADCYLA	Mammakarzinom	3,6 mg/kg	252 mg	100 mg, 160 mg 2.463 €, 3.914 €	8 mg	3,1%	196 €

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

* Alle Preisangaben bezogen auf Listenpreise (Apothekenverkaufspreis mit MwSt.)

** Fertigspritze

© 2016 **arznei-telegramm®**

lichen Fläschchen mit ausschließlich 100 mg fallen Restmengen von 90 mg oder 50 mg an, entsprechend 841 € oder 467 €.

Auch bedingt durch Abrechnungsmodalitäten mit Krankenkassen wird versucht, das Ausmaß der Verwürfe gering zu halten. Bisweilen scheinen Einzeldosierungen aber auch auf den Inhalt ganzer Fläschchen ab- oder aufgerundet, also eine Art Pauschaldosis injiziert zu werden. Einige Patienten erhalten dann eine geringere Dosis als zugelassen, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Bei Aufrundung wird das Zuviel an Wirkstoff über den Körper des Patienten entsorgt – mit dem Potenzial verstärkter Schadwirkungen.¹

■ Jährlich müssen hierzulande Restmengen von Onkologika im Wert von zigmillionen Euro entsorgt werden, weil Pharmafirmen die Injektionsfläschchen – zum Teil anscheinend bewusst – nicht in therapiegerechten Dosisstärken vertreiben. Vor allem in kleineren Kliniken und im ambulanten Bereich mangelt es an Möglichkeiten, die Restmengen bei Folgepatienten zu verwenden.

■ Administrative Bestrebungen fehlen, diese Verschwendung von Ressourcen systematisch einzuschränken.

■ Europäisch und national sollte der Spielraum der gesetzlichen Regelungen ausgeschöpft bzw. die gesetzlichen Vorgaben so angepasst werden, dass der Anteil zu verwerfender Restmengen auf das geringste mögliche Ausmaß beschränkt wird, beispielsweise auf höchstens 3%¹.

1 BACH, P.B. al.: BMJ 2016; 352: i788 (7 Seiten)

2 GKV-Spitzenverband, Referat Arzneimittel: Schreiben vom 10. März 2016

3 Janssen-Cilag: Schreiben vom 9. März 2016

e a-t 3/2016b

Flibanserin (USA: ADDYI) – Libidopille für Frauen mit unbefriedigendem Effekt: Der in den USA seit 2015 angebotene Serotoninmodulator Flibanserin (USA: ADDYI) ist für Frauen vor der Menopause zugelassen, die an so genannter hypoactive sexual desire disorder (HSDD) leiden.¹ Der Nutzen des ursprünglich als Antidepressivum² vorgesehenen Mittels ist allerdings marginal: Nach einer Metaanalyse von acht Studien – davon drei unveröffentlichte – mit insgesamt knapp 6.000 Frauen bringt das als Dauertherapie täglich einzunehmende Flibanserin im Vergleich zu Placebo pro zwei Monate lediglich ein zusätzliches sexuell befriedigendes Ereignis. Es vervierfacht jedoch die Häufigkeit von Schwindel und Somnolenz und verdoppelt die von Übelkeit und Müdigkeit.³ Durch Interaktion mit Alkohol sowie Begleittherapie mit CYP-Enzyme-hemmenden Arzneimitteln kommt es häufig zu schwerer Hypotonie und Synkope. Jeglicher Konsum von Alkohol sowie mäßige und starke CYP 3A4-Hemmer sind daher absolut kontraindiziert.¹ Nachdem die FDA bereits zweimal die Zulassung des später an die US-amerikanische Firma Sprout Pharmaceuticals verkauften Mittels wegen negativer Nutzen-Schaden-Bilanz versagt hatte, setzte Sprout auf Meinungsbildner („Mietmäuler“), Journalisten und Frauengruppen, um die Zulassung des werbewirksam als „Pink Viagra“ bezeichneten Flibanserin zu forcieren. Unterstützt durch die von der Firma initiierte Kampagne „Even the Score“ (gleiches Recht für alle) bezichtigte Sprout die FDA des Sexismus. Die Behörde habe für Männer bereits viele Arzneimittel gegen sexuelle Dysfunktion zugelassen, jedoch keines für Frauen. Ohne neue Daten zur Wirksamkeit ließ die FDA Flibanserin schließlich zu. Keine 24 Stunden später wurde Sprout Pharma für eine Milliarde Dollar in bar an den kanadischen Valeant-Konzern verkauft.⁴ Der beträchtliche Werbeaufwand einschließlich Disease Mongering (Erfinden von Krankheiten; a-t 2002; 33: 71-2), durch das Frauen mit sexueller Unlust als krank abgestempelt werden, hat sich also für Sprout Pharmaceuticals gelohnt. Der erhoffte kommerzielle Erfolg für Valeant blieb jedoch mit lediglich ein paar hundert Verordnungen aus – zumindest bis Jahresende 2015.⁵ In Europa wurde bislang kein Zulassungsantrag gestellt.⁶

(M = Metaanalyse)

- 1 Sprout Pharma: US-Produktinformation ADDYI, Stand Aug. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=rels>
- 2 BORSINI, F., CESANA, R.: Psychopharmacology 2001; **159**: 64-9
- M 3 JASPERS, L. et al.: JAMA Intern. Med. 2016, online publ. 29. Febr. 2016; doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8565
- 4 WOLOSHIN, S., SCHWARTZ, L.M.: JAMA Intern. Med. 2016; online publ. 29. Febr. 2016, doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0073
- 5 SHIMMINGS, A.: Scrip vom 15. Jan. 2016: 3-4
- 6 EMA: Schreiben vom 9. März 2016