

MAN COMB auf den Rängen 5 und 6, das umsatzstärkste Insulin in CH auf Platz 16 und in A erst auf Rang 36. Die dominierende Position des **Erythropoietin**-Präparates ERYPO als Nummer 1 in A (D: Nr. 50) lässt zu breite Indikationsstellung vermuten. Aus Kliniken erfahren wir, dass ERYPO als Konsequenz zunehmend sonderanforderungspflichtig wird. Während das **Alendronat**-haltige FOSAMAX in A Rang 7 einnimmt, findet sich in D und CH kein Bisphosphonat unter den führenden 30 Präparaten. In der Schweiz fällt der Lipasehemmer **Orlistat** (XENICAL) mit Rang 7 aus dem Rahmen (D: Nr. 48, A: 50). Ein derartig nebenwirkungsträchtiges Mittel zum Abnehmen, das die erforderlichen Umstellungen in Ernährung und Lebensführung eher verhindert als fördert (a-t 1998; Nr. 9: 77-8 und 2000; 31: 71-2), verdient unseres Erachtens keine so bedeutende Marktposition.

Während in A und D in der Rheumatherapie bislang noch nichtsteroidale Antirheumatika vom Typ **Diclofenac** (VOLTAREN; A: Rang 30, D: Rang 34) dominieren, wurden die Cox-2-Hemmer **Celecoxib** (CELEBREX) und **Rofecoxib** (VIOXX) in CH bereits in die Gruppe der Marktführer katapultiert (Positionen 14 und 19). Belege klinisch relevanter Vorteile im Vergleich zu herkömmlichen nichtsteroidalen Entzündungshemmern stehen aus (a-t 1999; Nr. 12: 123-4 und 2000; 31: 50-1). Das Marketing versucht sogar, Warnungen in Werbung umzumünzen (siehe Seite 86).

REIZDARMSYNDROM: WERBETROMMEL FÜR NICHT ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL

Mitte September veranstaltet Novartis ein Satellitensymposium zu „Neue(n) Perspektiven beim Reizdarmsyndrom“. Die geladenen Ärzte erhalten ein Honorar von 300 DM.¹ GlaxoWellcome lotet per „Expertenbefragung“² Marktchancen beim Reizdarmsyndrom (a-t 1994; Nr. 5: 43-5) aus. In Fach- und Laienpresse, Fernsehen und Internet erscheinen in jüngster Zeit wiederholt Beiträge zu dem Thema mit Hinweisen auf „neue Behandlungsmöglichkeiten“. Die Produkte, die verkauft werden sollen, gibt es noch gar nicht, jedenfalls nicht in Europa: Tegaserod (vorgesehener Handelsname ZELMAC), ein partieller Serotonin₄-Rezeptoragonist, und Alosetron (USA: LOTRONEX), ein Serotonin₃-Rezeptorantagonist wie das chemisch nahe stehende Antiemetikum Ondansetron (ZOFRAN). Indikation: Reizdarmsyndrom. Fast möchte man meinen, auch das Leiden, das da behandelt werden soll, gibt es noch gar nicht, jedenfalls nicht in der Größenordnung der anvisierten Umsatzzahlen.³ Potenzielle Verordner sollen offenbar schon jetzt eingestimmt werden.

Wie auch immer die Marktchancen der Mittel sich entwickeln, die Chancen, dass Anwender(innen) einen Nutzen haben werden, stehen schlecht:

■ Keines der Mittel wirkt bei Männern. Eine Erklärung hierfür fehlt.

■ Beide Produkte sind möglicherweise auch bei Frauen nutzlos: Mit Tegaserod lässt sich nur in einer von drei Phase-III-Studien ein Behandlungseffekt erzielen.⁴ Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA fordert vor der Zulassung eine weitere Studie, die das positive Ergebnis bestätigt.⁵ Alosetron wirkt nur bei Frauen mit vorherrschendem Durchfall, nicht jedoch bei Reizdarmsyndrom mit alternierender Diarrhö/Verstopfung oder vorrangiger Obstipation.⁶ Verstopfung ist vielmehr eine häufige unerwünschte Wirkung des Mittels, die etwa 25% bis 30% betrifft. In einer plazebokontrollierten Phase-III-Studie ist der Anteil der Frauen, die von dem Mittel profitieren (7% bis 10%), nicht größer als die Rate derjenigen, die es wegen Obstipation wieder absetzen (10%).^{7,8}

■ Der FDA sind inzwischen sieben Berichte über schwere Obstipation/Ileus-Syndrom in Verbindung mit Alosetron bekannt. Drei Frauen müssen operativ behandelt werden. Bei einer wird wegen gangränöser Kolitis Entfernung des Dickdarms mit Ileostomie erforderlich.^{6,9} In klinischen Studien sind 7 Frauen (Häufigkeit 1:1.000) unter der Einnahme an ischämischer Kolitis erkrankt, nach der Vermarktung

mindestens 19 weitere.^{6,10} Die US-amerikanische Verbraucherorganisation Public Citizen fordert die Marktrücknahme wegen nicht vertretbarer lebensbedrohlicher Risiken bei der Therapie einer prinzipiell gutartigen Erkrankung.^{6,10}

FAZIT: Wenn Sie jetzt in der medizinischen Presse zunehmend Berichte über das Reizdarmsyndrom finden, liegt das daran, dass der Markt für die Einführung neuer Arzneimittel vorbereitet wird. Die bisherigen Daten zu Tegaserod (vorgesehenes Warenzeichen: ZELMAC) und Alosetron (USA: LOTRONEX) begründen erhebliche Zweifel an Nutzen und Sicherheit.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Novartis Pharma: Schreiben vom 15. Aug. 2000
- 2 GlaxoWellcome: Schreiben vom 4. Mai 2000
- 3 Scrip 2000; Nr. 2550: 17
- 4 Scrip 2000; Nr. 2552: 20
- 5 Scrip 2000; Nr. 2566: 20
- 6 Worst Pills, Best Pills News 2000; 6: 59-60
- R 7 CAMILLERI, M. et al.: Lancet 2000; 355: 1035-40
- 8 McCOLL, K.E.L.: Lancet 2000; 356: 164
- 9 Scrip 2000; Nr. 2570/71: 24
- 10 Scrip 2000; Nr. 2575: 17

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Alendronat: FOSAMAX (A, CH)

Celecoxib: CELEBREX (A, CH)

Diclofenac: VOLTAREN (A, CH)

Erythropoietin: ERYPO (A) EPREX (CH)

Omeprazol: LOSEC (A) ANTRA (CH)

Neu auf dem Markt

PROTONENPUMPENHEMMER ESOMEPRAZOL (NEXIUM MUPS)

Der Ablauf des Patentschutzes von Omeprazol (ANTRA MUPS u.a.) in Deutschland im April vergangenen Jahres hat Astra Umsatzeinbrüche von 40% für den Protonenpumpenhemmer durch Generika beschert (vgl. a-t 1999; Nr. 9: 96). Auch in anderen europäischen Ländern und den USA läuft die Schutzfrist demnächst ab. Rechtzeitig präsentiert Astra nun einen patentgeschützten Nachfolger: Esomeprazol (NEXIUM* MUPS) soll als „isomerer“ Protonenpumpenhemmer der „erste Vertreter einer neuen Klasse“^{1,2} sein und schneller und besser wirken als Omeprazol („Die Evolution hat eine neue Spitze“)². Dabei handelt es sich lediglich um den linksdrehenden Anteil (S-Omeprazol) von Omeprazol, das aus einem Gemisch (Razemat) aus rechts (R-) und linksdrehendem (S-) Isomer besteht.

Erstmals deckt die **EU-Zulassung** auch eine bedarfsweise Anwendung zur symptomatischen Linderung von Refluxbeschwerden bei Personen ab, bei denen sich endoskopisch keine typischen Schleimhautläsionen erkennen lassen. Wie passend: Zeitgleich mit der Markteinführung von NEXIUM unterstützt Astra eine Fragebogenaktion der Gastro-Liga und des Berufsverbandes der Allgemeinmediziner (BDA; siehe Seite 87), um die Bevölkerung für typische Reflux-Symptome zu „sensibilisieren“³ (siehe Seite 86).

Esomeprazol soll bei der Leberpassage in geringerem Maß abgebaut werden als R-Omeprazol und daher besser bioverfügbar sein. Beide Formen werden über Zytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt, Esomeprazol hauptsächlich über CYP3A4, R-Omeprazol über CYP2C19.⁴ Nach fünfägiger Einnahme von jeweils 20 mg Esomeprazol bzw. Omeprazol liegen die Plasmaspiegel der S-Variante im Mittel um 80% höher.⁵

Jubelmeldungen über bessere und schnellere Wirksamkeit von Esomeprazol lassen sich offenbar jedoch darauf zurückführen, dass in der Regel 40 mg der linksdrehenden Variante – die empfohlene Dosis bei akuter Refluxösophagitis – mit 20 mg Omeprazol verglichen werden. Die Heilungsraten nach acht Wochen betragen in der einzigen veröffentlichten klinischen Studie mit 1.960 Patienten mit erosiver Refluxösophagitis dann 94% für Esomeprazol und 87% für Omeprazol. Unter 20 mg Esomeprazol bilden sich die entzündlichen Veränderungen der Speiseröhre bei 90% zurück.⁶ Dieser Unterschied mag zwar statistisch signifikant sein, entbehrt aber einer klinischen Relevanz. Hinsichtlich Heilungsraten nach vier Wochen und Zeit bis zur deutlichen Besserung der

* Cave Verwechslung mit dem Kalziumdosisat-Präparat DEXIUM.

Ondansetron: ZOFRAN (A, CH)

Orlistat: XENICAL (A, CH)

Rofecoxib: VIOXX (A, CH)