

Nebenwirkungen

Ⓜ* TREND ZU ERHÖHTER STERBLICHKEIT UNTER BICALUTAMID (CASODEX 150 MG)

Die kanadischen Gesundheitsbehörden haben die Zulassung des Antiandrogens Bicalutamid (CASODEX 150 mg) zur frühen Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zurückgenommen. Nach Auswertung der Ergebnisse von drei prospektiven, doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studien zum lokalisierten Prostatakarzinom mit insgesamt 8.113 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren fällt in der Subgruppe der 1.627 Patienten mit kontrolliertem Abwarten („watchful waiting“) trotz signifikanter Senkung der Progressionsrate (Surrogatparameter) ein Trend zu erhöhter Mortalität auf, wenn sie zusätzlich täglich 150 mg Bicalutamid einnehmen: Die Sterblichkeit steigt von 20,5% (174 von 849) unter Plazebo auf 25,2% (196 von 778; relatives Risiko 1,23; 95% Konfidenzintervall 1,0 bis 1,5).^{1,2}

Auf der Basis dieser Daten rät die kanadische Behörde davon ab, Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs, bei denen die Strategie des kontrollierten Abwartens verfolgt wird, mit Bicalutamid (150 mg) zu behandeln. Patienten sollen ihren Arzt aufsuchen und das Absetzen des Präparates besprechen. *Von der Vorsichtsmaßnahme nicht betroffen ist die 50 mg-Zubereitung für Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs.*^{1,2}

Auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz wird Bicalutamid in einer Tagesdosis von 150 mg für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom angeboten, die sich keiner radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie unterziehen, bei denen also kontrolliert abgewartet wird. Maßnahmen zur Risikoabwehr stehen hierzulande aus. Bis zum Redaktionsschluss erfahren wir weder vom Hersteller AstraZeneca noch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das sich mit den britischen Behörden (Referenzland für die Zulassung von CASODEX 150 mg im gegenseitigen Anerkennungsverfahren) abstimmt, welche Maßnahmen zur Risikoabwehr vorgesehen sind, –Red.

1 Health Canada: Dear Healthcare Professional Letter, 18 Aug. 2003
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/casodex_prof_e.html

2 Health Canada: Pressemitteilung, 19. Aug. 2003
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/casodex_pub_e.html

Ⓜ** SIBUTRAMIN (REDUCTIL): ERNEUT MARKTRÜCKNAHME GEFORDERT

Aufgrund einer steigenden Zahl von Berichten über schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle in Verbindung mit Sibutramin (REDUCTIL) an die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA fordert die Verbraucherorganisation Public Citizen erneut die Marktrücknahme des umstrittenen Appetithemmers.¹

Seit Markteinführung in den USA im Februar 1998 dokumentiert die FDA 49 Verdachtsberichte zu kardiovaskulären Todesfällen infolge Herzinfarkt und Herzstillstand in Verbindung mit Sibutramin. Bei 27 Verstorbenen (68%) handelt es sich um Männer und Frauen bis 50 Jahre. Vier Frauen (8%) sind jünger als 30 Jahre. Auffällig und beunruhigend ist die deutliche Zunahme der Melderate: Während auf die ersten 44 Monate bis September 2001 19 Berichte entfallen, sind in den folgenden 18 Monaten weitere 30 eingegangen.¹

Zudem dokumentiert die FDA seit Oktober 2001 126 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Herzinfarkt und Blutdrucksteigerung. Jeder zweite Betroffene muss stationär behandelt werden.¹ Der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft liegen insgesamt 103 Berichte zu Sibutramin vor, darunter vier Herzinfarkte. Dreimal wird Kammerflimmern genannt.²

* Vorversion am 28. Aug. 2003 als blitz-a-t veröffentlicht.

** Vorversion am 5. Sept. 2003 als blitz-a-t veröffentlicht.

A 4330 E Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

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

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Bicalutamid: CASODEX (A, CH)

Sibutramin: REDUCTIL (A, CH)

Dass Sibutramin das Herz-Kreislauf-System schädigen kann, war bereits bei Markteinführung absehbar: Unter dem Appetithemmer steigen Blutdruck und Herzfrequenz häufig an (a-t 2001; 32: 27). Dabei ist der in der deutschen REDUCTIL-Fachinformation³ angegebene *mittlere* Blutdruckanstieg um 2-3 mmHg verharmlosend und irreführend. In der US-amerikanischen Produktinformation wird präziser darauf hingewiesen, dass der systolische Blutdruck in klinischen Studien unter der 15 mg-Dosis bei 13% anhaltend um mehr als 15 mmHg angestiegen ist (Plazebo: 9%), der diastolische Blutdruck um mehr als 10 mmHg bei 17% (Plazebo: 7%).⁴

Sibutramin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Dennoch überblickt die FDA 54 Verdachtsberichte nach Einnahme des Appetithemmers durch Schwangere. Neben Spontanaborten, Fehlgeburten und Fehlbildungen des zentralen Nervensystems dokumentiert die Behörde Meldungen zu vier Neugeborenen mit kardiovaskulären Defekten. Dies ist um so bedenklicher, da solche bereits in toxikologischen Studien bei zwei getesteten Tierarten aufgetreten sind.¹ Auf unsere gezielte Frage nach Schäden bei Neugeborenen verweist der Sibutramin-Hersteller Abbott auf die Fachinformation, welche „den aktuellen Kenntnisstand enthalten“ soll.⁵ Dort fehlen jedoch konkrete Hinweise zum Risikopotenzial beim Menschen.

Das Beratergremium der FDA hatte die Zulassung des Appetithemmers 1996 wegen der ungünstigen Nutzen-Schaden-Bilanz mehrheitlich abgelehnt.¹ Dennoch wurde das Mittel zugelassen. Berichte über Todesfälle und schwerwiegende Störwirkungen führten im letzten Jahr in Italien zur vorübergehenden Marktrücknahme (a-t 2002; 33: 42). Inzwischen darf es dort nur noch von Kardiologen, Endokrinologen und Internisten verordnet werden (a-t 2002; 33: 96 und 119).

Wegen der negativen Nutzen-Schaden-Bilanz raten wir seit Markteinführung des Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers von dessen Verordnung ab (a-t 1998; Nr. 9: 77-8). Die Marktrücknahme wäre die richtige und logische Konsequenz.

- Public Citizen's Health Research Group: Petition vom 3. Sept. 2003
http://www.citizen.org/publications/print_release.cfm?ID=7273
- Arzneimittelkom. der dt. Ärzteschaft: Schreiben vom 6. Sept. 2003
- Abbott (Deutschland): REDUCTIL Fachinformation, Stand Okt. 2002
- Abbott (USA): MERIDIA Produktinformation, Stand Mai 2002
- Abbott GmbH: Schreiben vom 5. Sept. 2003

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

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

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH
Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), Prof. Dr. med. H. GLOSSMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, M. LELGEMANN, Ärztin, Prof. Dr. med. P. T. SAWICKI, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. J. STECHER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

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

Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

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

Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €.

Ausland: zzgl. 5,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

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



© 2003, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH