

stellt werden müsste. Was sind schon 260.000 Packungen HYPNOREX im Fabrikabgabewert von 2,8 Millionen € bei einem Jahresumsatz von Sanofi Aventis in Deutschland von fast 1.300 Millionen € allein über öffentliche Apotheken? „Die herstellungsbedingte Lieferunfähigkeit“ sei „in der Zwischenzeit behoben“, teilt die Firma nach mehrfachen Anfragen mit und offenbart gleichzeitig das Desinteresse an HYPNOREX: Durch die „zwischenzeitliche“ Belieferung sei es möglich, die „Patienten kontrolliert auf QUILONUM RETARD umzustellen, da eine kontinuierliche Versorgung mit HYPNOREX RETARD langfristig nicht garantiert werden kann“.⁵ Die Produktion wird also eingestellt. Aber warum sagt man dies nicht deutlich?

Ärzte und Apotheker erfahren von Liefereinstellungen oft nur zufällig: Firmen informieren „in den seltensten Fällen prophylaktisch“, dass eine Bestellung nicht ausgeführt werden kann.⁴ Wie bei HYPNOREX RETARD wird häufig erst allmählich deutlich, dass eine ausbleibende Lieferung Zeichen einer Produktionseinstellung ist.

Versorgungsengpässe bei bewährten Arzneimitteln erscheinen nicht selten als Versuch, teurere Alternativpräparate durchzusetzen. Mit neueren, erst seit kurzem zur Prävention depressiver Phasen bei bipolarer Störung angebotenen Antiepileptika wie Lamotrigin (ELMENDOS; a-t 2004; 35: 2-4) oder der schon länger Off-label verwendeten Valproinsäure, die Sanofi Aventis jetzt zeitgleich mit der Produktionseinstellung von HYPNOREX auch zur Prophylaxe bipolarer Störungen in den Handel bringt (ERGENYL CHRONOSPHERE), lassen sich höhere Umsätze erzielen als mit Lithium. Dieses ist jedoch nach wie vor Standardtherapeutikum.

Als konventionelles Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) nicht lieferbar war, stand das hochpreisige liposomale Produkt AMBISOME als Ersatz zur Verfügung.⁴ Sanofi Aventis empfahl, als Ersatz für nicht lieferbare ARTERENOL (Noradrenalin)-Flaschen zu 25 ml vorübergehend auf die teuren und für die Verwendung im Perfusor unpraktikablen 1-ml-Ampullen auszuweichen.

Der mit Lieferversagen einhergehende Mehraufwand und die Mehrkosten gehen zu Lasten der Anwender oder Kostenträger. Ärztliche Bemühungen um Compliance bleiben – wie bei HYPNOREX – auf der Strecke.

Noch vor kurzem wollten sich Großbanken von Kleinkunden trennen, da diese nicht profitabel seien. Längst haben die Banken ihre Fehleinschätzung erkannt und buhlen wieder um die „kleinen Leute“. So gesehen haben Großkonzerne wie Sanofi noch einen Lernprozess vor sich. Wahrscheinlich muss aber der Erhalt essenzieller Arzneimittel mit geringem Umsatz durch supranationale politische Regelungen sichergestellt werden.

1 Sanofi Aventis: Schreiben vom 9. Juni 2005

2 HEIM, W. et al.: Pharmacopsychiat. 1994; 27: 27-31

3 BALDESSARINI, R.J. et al.: Bipolar Disorders 1999; 1: 17-24

4 DEUTSCHMANN, W.: Krankenhauspharmazie 2005; 26: 14-9 und 54-7

5 Sanofi Aventis: Schreiben vom 17. Juni 2005

WELCHEN NUTZEN HABEN NEURAMINIDASEHEMMER BEI EINER GRIPPE-PANDEMIE?

Ende Juni haben in Deutschland die Gesundheitsminister der Bundesländer beschlossen, bis zu 200 Mio. € für die Einlagerung der Neuraminidasehemmer ▼Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) aufzuwenden, um für eine mögliche, seit Jahren erwartete Grippe-Pandemie gerüstet zu sein. Sie folgen damit den Empfehlungen eines vom Robert Koch-Institut vorgelegten nationalen Influenzapandemieplans.¹ Dieser sieht unter anderem die Bevorratung mit Neuraminidasehemmern vor, vorzugsweise dem oral anwendbaren Oseltamivir, um die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines Impfstoffes zu überbrücken. Die Neuraminidasehemmer sollen dabei vorrangig zur Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, erkranktem medizinischen sowie Sicherheits- und Ordnungspersonal (z.B. Polizei) eingesetzt werden. Zusätzlich wird über eine Lang-

zeitprophylaxe besonders gefährdeter und exponierter Berufsgruppen sowie eine Postexpositionsprophylaxe bei Kontaktpersonen nachgedacht. Im Pandemieplan wird dabei davon ausgegangen, dass sich bei einer Therapie aller Erkrankten mit antiviralen Arzneimitteln die Hälfte der Todesfälle verhindern lässt. Eine zusätzliche Prophylaxe für die priorisierten Berufsgruppen würde die Zahl der Todesfälle demnach um weitere 10% senken.¹ Ob Oseltamivir und Zanamivir diese Erwartungen erfüllen können, ist aber ungewiss.

Tatsächlich wird in den Untersuchungen zur **Therapie der Virusgrippe mit Oseltamivir** primär die Verkürzung der Krankheitsdauer geprüft (a-t 2002; 33: 98-100). Zweimal täglich 75 mg über einen Zeitraum von fünf Tagen reduzieren die *mediane Erkrankungsdauer* bei gesunden Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren um einen Tag, bei ansonsten gesunden Kindern um 1,5 Tage.²⁻⁴ Für Risikopatienten (Personen ab 65 Jahren und Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen) lässt sich dieser Effekt nicht sichern, ebensowenig für Kinder mit Asthma.^{2,3,5} Auch eine *Verringerung von Komplikationen* ist bislang nur für gesunde Kinder, Jugendliche und Erwachsene belegt: Bei Kindern werden antibiotisch behandelte Sekundärerkrankungen, vor allem Mittelohrentzündungen, von 28% auf 17% gesenkt.⁴ Für gesunde Jugendliche und Erwachsene ergibt eine gepoolte Analyse von zehn plazebokontrollierten Studien eine Verminderung antibakteriell behandelter Infekte der unteren Atemwege (5,3% versus 1,7%), in erster Linie Bronchitiden.⁶ Diagnose und Entscheidung über den Einsatz von Antibiotika oblag in den Untersuchungen dem klinischen Urteil der behandelnden Ärzte. Eine radiologische oder mikrobiologische Diagnostik war dafür nicht erforderlich. Ein Einfluss auf Lungenentzündungen lässt sich – vermutlich wegen des seltenen Auftretens (1,4% versus 0,2%) – statistisch nicht belegen.⁶ Bei Risikopatienten deutet sich ebenfalls eine Verringerung Antibiotika-„pflichtiger“ Infektionen der unteren Atemwege an (18,5% versus 12,2%, p = 0,02; über 80% Bronchitiden).⁶ Laut Fachinformation betrifft dies nur ältere Personen ohne zusätzliche Risikofaktoren, während sich für Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Vorerkrankungen kein Nutzen sichern lässt.² Eine Verminderung von Krankenhausaufnahmen ist ebenfalls nicht hinreichend belegt.⁶ Gestorben ist gemäß dieser Analyse keiner der eingeschlossenen 2.413 Patienten mit bestätigter Influenzaerkrankung.⁶ Derzeit gibt es weder aus randomisierten noch aus epidemiologischen Studien Daten zur Senkung der Mortalität unter Oseltamivir.⁷

Die frühzeitige siebentägige Einnahme von Oseltamivir (75 mg/Tag) nach engem Kontakt mit einem klinisch an Grippe Erkrankten (**Postexpositionsprophylaxe**) senkt die Zahl von Influenzaerkrankungen signifikant von 7,4% auf 0,8%. Die Prophylaxe muss hierzu spätestens 48 Stunden nach Auftreten erster Symptome in der häuslichen Gemeinschaft beginnen. Auswertungen zum Nutzen bei besonders gefährdeten Personen sowie zu Komplikationsraten fehlen.⁸

Daten zur **saisonalen Prophylaxe** mit Oseltamivir (75 mg/Tag) liegen bislang nur für einen Zeitraum von sechs Wochen vor: Bei gesunden ungeimpften Erwachsenen sinkt die Erkrankungsrate von 4,8% unter Plazebo auf 1,2%. Ein Einfluss auf Komplikationen ist nicht geprüft.⁹ Bei älteren Bewohnern von Pflegeheimen, für die eine Langzeitprophylaxe laut Pandemieplan bislang nicht vorgesehen ist, ist eine Verringerung laborbestätigter symptomatischer Influenzaerkrankungen von 4,4% auf 0,4% belegt. Grippekomplikationen wie Bronchitis, Sinusitis und Pneumonie scheinen ebenfalls abzunehmen (2,6% versus 0,4%, p = 0,037, sekundärer Endpunkt).¹⁰ Diese Daten lassen sich aber schon deshalb nicht auf eine Pandemiesituation übertragen, da mehr als 80% der Teilnehmer zusätzlich gegen Influenza geimpft waren.

Unter Oseltamivir kommt es häufig zu Übelkeit, Erbrechen (je 8%) und Bauchschmerzen. In Studien zur Prophylaxe klagten 20,1% über Kopfschmerzen (Plazebo 17,5%).² Schwere Hautreaktionen wie STEVENS-JOHNSON-Syn-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amphotericin B: ABELCET (A, CH)

Amphotericin B, liposomal: AMBISOME (A, CH)

Lamotrigin: LAMICTAL (A, CH)

Lithium: QUILONORM (A, CH)

Oseltamivir: TAMIFLU (A, CH)

Valproinsäure: CONVULEX (A, CH)

Zanamivir: RELENZA (CH)