

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Aprotinin: TRASYLOL (A, CH)

Exemestan: AROMASIN (A, CH)

Letrozol: FEMARA (A, CH)

Lormetazepam: NOCTAMID (A, CH)

Tamoxifen: NOLVADEX (A, CH)

Zolpidem: IVADAL (A) STILNOX (CH)

zur Langzeitmortalität mit 3.357 der ursprünglich 4.374 Patienten veröffentlicht, für die vollständige 5-Jahresdaten verfügbar sind. Nach Adjustierung für zahlreiche Störfaktoren errechnen die Autoren ein um mehr als ein Drittel *erhöhtes Mortalitätsrisiko* für Aprotinin gegenüber Nichtbehandlung (Hazard Ratio 1,37; 95% Konfidenzintervall 1,09-1,73). Für die Hämostyptika Aminocapronsäure (hierzulande nicht im Handel) und Tranexamsäure ist keine Zunahme des Risikos erkennbar (MANGANO, D.T. et al.: JAMA 2007; 297: 471-9). Wie bei der Erstpublikation vor einem Jahr ist die Validität auch dieser Auswertung eingeschränkt: Die Studie ist nicht randomisiert. Die Patienten haben daher zu Beginn unterschiedliche Ausgangsrisiken, die auch durch umfangreiche Adjustierungen nicht vollständig ausgeglichen werden können. Für unbekannte Störfaktoren kann zudem nicht korrigiert werden. Eine eher geringe Risikoerhöhung um das 1,4fache kann bei einer Beobachtungsstudie auch durch „Verzerrung“ (Bias) durch derartige Störfaktoren vorgetäuscht sein. Dennoch ist die Arbeit ein wichtiges Risikosignal, das auf eine mögliche langfristige Schädigung von Aprotinin hinweist. Gestützt wird die Studie zudem durch zunächst offensichtlich zurückgehaltene firmeneigene Daten einer weiteren Observationsstudie mit 67.000 Krankenberichten (<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/aprotininHCP.pdf>). In dieser unveröffentlichten Studie ist das Risiko für Tod, Nierenversagen, Herzinsuffizienz und Insult unter Aprotinin gegenüber einer Behandlung mit „alternativen Produkten“ erhöht (a-t 2006; 37: 110). Obwohl die Existenz dieser Auswertung seit einem halben Jahr bekannt ist, wurden bislang weder von der Firma noch von den Behörden Details veröffentlicht. Angesichts der konsistenten Risikodaten reicht die bislang einzige administrative Maßnahme, die Präzisierung des Anwendungsgebietes und die Aufnahme der Nephrotoxizität in die Fachinformation, nicht aus: Die Anwendung von Aprotinin ist unseres Erachtens auf kontrollierte Studien zur Klärung der offenen Sicherheitsfragen zu beschränken, –Red.

Aromatasehemmer in der adjuvanten Brustkrebstherapie nach wie vor ohne Beleg eines Überlebensvorteils: In der adjuvanten Therapie des Brustkrebses haben Aromatasehemmer im Vergleich zur standardgemäßen fünfjährigen Einnahme von Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) in drei unterschiedlichen Strategien – als Alternative von Beginn an, bei Wechsel nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen oder als Fortsetzung nach Abschluss der Tamoxifentherapie – die Rezidivrate übereinstimmend gesenkt. Eine Lebensverlängerung ist bisher jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen. Von der Mehrzahl der Studien sind zudem nur kurze Nachbeobachtungszeiten von zwei bis drei Jahren bekannt (a-t 2006; 37: 19-21 und 121-2). Jetzt wird aus der IES*-Studie mit Exemestan (AROMASIN) eine erneute Analyse nach medianer Nachbeobachtung von mehr als vier Jahren publiziert. Die Studie prüft den Nutzen der Wechselstrategie nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen. Der bereits in der ersten Zwischenanalyse (a-t 2004; 35: 37-8) unter Exemestan beobachtete Vorteil eines geringeren Rezidivrisikos, definiert als lokales oder distales Rezidiv, neues primäres Mammakarzinom oder Tod ohne Rezidiv, bleibt erhalten (15,1% versus 19,2%; Hazard Ratio [HR] 0,76; 95% Vertrauensbereich [CI] 0,66-0,88, Number needed to treat = 24). Der Unterschied in der Gesamtsterblichkeit ist nicht signifikant (9,4% vs. 11%; HR 0,85; 95% CI 0,71-1,02). Dennoch postulieren die Autoren eine Lebensverlängerung durch den Aromatasehemmer: Sie präsentieren zusätzlich eine in ihrer Aussagekraft zweifelhafte nachträgliche Subgruppenanalyse, die ein signifikantes Ergebnis allerdings ebenfalls knapp verfehlt (9,1% vs. 10,9%; HR 0,83; 95% CI 0,69-1,00). Aus dieser Post-hoc-Subgruppe werden Frauen, die wegen unbekanntem Hormonrezeptorstatus ihres Tumors teilnehmen konnten, deren Erkrankung sich aber bei Überprüfung als Östrogenrezeptor-negativ erweist, ausgeschlossen. Die Subgruppe umfasst somit alle Frauen mit

Östrogenrezeptor-positivem Tumor und diejenigen mit unbekanntem Rezeptorstatus, bei denen aus welchem Grund auch immer keine Klärung erfolgen konnte. Wegen beträchtlicher Verluste in der Nachbeobachtung ist ohnehin keines der Ergebnisse robust: In der Auswertung zum Gesamtüberleben fehlen nach drei Studienjahren die Daten von mindestens 300 Frauen (6,4%; COOMBES, R.C. et al.: Lancet 2007; 369: 559-70). Die aktuellen Vierjahresdaten aus dem Arm der BIG*-Studie, der die fünfjährige Einnahme von Letrozol (FEMARA) als initiale Therapie mit fünfjähriger Tamoxifeneinnahme vergleicht, lassen trotz gesenkter Rezidivrate (14,3% vs. 17%; HR 0,82; 95% CI 0,71-0,95) ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil erkennen (7,9% vs. 8,6%; HR 0,91; 95% CI 0,75-1,11; COATES A.S. et al.: J. Clin. Oncol. 2007; 25: 486-92).

Netzwerk aktuell

Überempfindlichkeitsreaktionen auf STROVAC:

Ein 40-jähriger Arzt mit rezidivierender Prostatitis und Allergie gegen Penizillin lässt sich mit dem „modernen Impfstoff“ STROVAC (a-t 2005; 36: 13-4) behandeln. Zwei Stunden nach Injektion der Mischung aus inaktivierten Keimen verschiedener Enterobakterien-Stämme reagiert er massiv mit Schüttelfrost, Fieber und Gelenkschmerzen. Die behandelnden Klinikärzte vermuten eine Impfreaktion und raten von weiteren Anwendungen dringend ab (NETZWERK-Bericht 13.737). Eine 44-jährige Patientin mit Zystitis erleidet nach der zweiten i.m.-Gabe des Mittels einen Kreislaufkollaps mit Blutdruckabfall und Erbrechen (14.285). Die beiden Ereignisse ähneln beschriebenen Unverträglichkeiten nach GYNATREN-Injektion, das ebenfalls inaktivierte Keime verschiedener Bakterienstämme enthält. Wir dokumentieren hierzu unter anderem Erbrechen, Blutdruckabfall und Lokalreaktionen (a-t 2001; 32: 15) sowie Schüttelfrost und Fieber (14.081, 14.405). Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen für den Zeitraum von 2005 bis 15. Nov. 2006 insgesamt 17 Verdachtsberichte zu STROVAC und 7 zu GYNATREN vor (Schreiben vom 20. bzw. 27. Nov. 2006). Unsere Anfrage an die Firma Strathmann zu berichteten Überempfindlichkeitsreaktionen auf ihre beiden Präparate bleibt unbeantwortet. Dem unklaren Nutzen von STROVAC und GYNATREN steht die riskante Injektion von Fremdeiweiß gegenüber, die Nutzen-Schaden-Abwägung erachten wir als negativ.

Nebenwirkungen

ZOLPIDEM (STILNOX U.A.): SCHLAFWANDELN, „SCHLAFESSEN“ UND „SCHLAFFAHREN“

Zolpidem (STILNOX u.a.) wird seit 1991 zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen angeboten und inzwischen häufiger verordnet als das marktführende Benzodiazepin-Hypnotikum Lormetazepam (NOCTAMID u.a.). Zolpidem besitzt keine strukturelle Ähnlichkeit mit Benzodiazepinen, wirkt aber pharmakologisch ähnlich. Auffällig häufig werden Nebenwirkungen im neurologischen oder psychiatrischen Bereich berichtet wie optische Halluzinationen (a-t 2002; 33: 31-2), Depression, Verwirrtheit, Gedächtnisstörung (a-t 1998; Nr. 10: 94), Alpträume (a-t 1992; Nr. 3: 32) und Schlafwandeln (a-t 1998; Nr. 5: 52).¹

Unkontrolliertes Essen im Schlaf („Schlafessen“) unter Zolpidem wurde 2002 bei fünf Patienten beschrieben. Morgens können sie sich nicht an das nächtliche Essen erinnern.² Aus Australien kommen jetzt Berichte über 16 Schlafwandelnde, die sich nach Einnahme von Zolpidem bizarr verhalten, ebenfalls mit anschließendem Erinnerungsverlust.¹ Eine

* IES = Intergroup Exemestane Study

* BIG = Breast International Group