

scheinen auf Adefovir noch anzusprechen, darunter auch solche mit dekompensierter Erkrankung sowie vor und nach Lebertransplantation. Resistenzen gegen Adefovir sind bislang nicht beschrieben.^{6,7} Die optimale Therapiedauer und der Einfluss des Mittels auf die Langzeitprognose bleiben zu klären. Erfahrungen bei HIV-Koinfektion sind begrenzt. Wegen der Gefahr der Resistenzenentwicklung sollen nur Patienten behandelt werden, deren HIV-RNA unter Kontrolle ist.²

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Als potenzielles Sicherheitsrisiko gilt die **Nephrotoxizität**: Dosisabhängig und mit Verzögerung steigt das Serumkreatinin an, Serumphosphat nimmt ab. Ein hohes nephrotoxisches Risiko tragen Patienten mit vorgeschädigten Nieren oder Einnahme weiterer nephrotoxischer Mittel. In Risikogruppen ist bei mindestens 2% Nierenversagen beschrieben.⁸ Von 492 bis zu 109 Wochen behandelten nierengesunden Patienten entwickeln unter täglich 10 mg 29 (6%) einen Kreatininanstieg um 3 mg/dl oder höher, allerdings zumeist vorübergehend.⁸ Nach Ansicht eines Beraters der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA ist jedoch bei Langzeitgebrauch eine kumulative Nephrotoxizität auch bei Nierengesunden nicht auszuschließen.⁹

Bei allen Anwendern muss die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden, bei vorbestehender Niereninsuffizienz engmaschig.² Die hierbei vorgeschriebenen Dosisanpassungen sind bisher nicht auf Wirksamkeit und Sicherheit überprüft.⁵

Wie bei anderen Hepatitis-Therapien kann **Absetzen** von Adefovir eine schwere Exazerbation der Erkrankung zur Folge haben. In klinischen Studien ist jeder vierte Patient betroffen, meist innerhalb von zwölf Wochen. Zwei Todesfälle sind beschrieben.⁵ Alle Patienten müssen daher nach Beendigung der Einnahme mehrere Monate lang sorgfältig überwacht werden.²

KOSTEN: Das Nukleotidanalogs Adefovir (HEPSERA; 728 €/4 Wochen für täglich 10 mg) verteuert die Therapie der chronischen Hepatitis B gegenüber Lamivudin (ZEFFIX; 138 €/4 Wochen für täglich 100 mg) auf das Fünffache. Es wird 10% günstiger angeboten als das Interferon alfa-2b-Präparat INTRONA (829 €/4 Wochen für wöchentlich 3 x 5 Mio. I.E.) und in etwa auf dem Kostenniveau eines INTRONA-Reimports.

ADEFOVIR IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP	4 Wo.*
Adefovir	HEPSERA	Gilead	30 Tbl. zu 10 mg	779,67	727,69
Lamivudin	ZEFFIX	GlaxoSmithKline	84 Tbl. zu 100 mg	413,48	137,83
Interferon alfa 2b	INTRONA	Essex	8 Pen-Sets	3.314,80	828,70
		Eurim Pharm	zu 30 Mio. I.E.	2.983,31	745,83

* Bei Tagesdosis von 10 mg (Adefovir), 100 mg (Lamivudin) bzw. Wochendosis von 3 x 5 Mio. I.E. (Interferon alfa 2b).

■ **Unter Einnahme des Nukleotidanalogs Adefovir (HEPSERA) bessert sich innerhalb eines Jahres bei jedem vierten Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung der histologische Befund. Ähnlich häufig normalisieren sich die Transaminasen. Bei jedem Siebzehnten mit HBe-Antigen (Ag) positiver Hepatitis wird HBeAg-Serokonversion erzielt.**

■ **Unter Adefovir sind bislang keine Resistenzen beschrieben. Patienten mit Lamivudin (ZEFFIX)-resistenter Hepatitis B scheinen auf Adefovir anzusprechen.**

■ **Wie für Lamivudin stehen Langzeitdaten aus.**

■ **Nephrotoxizität gefährdet insbesondere Patienten mit vorgeschädigten Nieren und gleichzeitiger Einnahme weiterer nephrotoxischer Arzneimittel. Eine kumulative Nephrotoxizität unter Langzeitgebrauch lässt sich derzeit auch bei Nierengesunden nicht ausschließen.**

■ **Adefovir verteuert die Therapie der chronischen Hepatitis B gegenüber Lamivudin auf das Fünffache.**

(R = randomisierte Studie)

1 Scrip 1999; Nr. 2487: 20

2 Gilead Sciences: Fachinformation HEPSERA, Stand März 2003

- R 3 MARCELLIN, P. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; **348**: 808-16
 R 4 HADZIYANNIS, S.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; **348**: 800-7
 5 FDA: Medical Review HEPSERA, zu finden unter http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-449_hepsera.htm
 6 Medical Letter 2002; **44**: 105-6
 7 EMEA: Eur. öff. Beurteilungsbericht (EPAR) HEPSERA, 24. März 2003 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/hepsera/hepsera.htm>
 8 REILLY, C.H. et al. (Hrsg.): „Drug Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), Nov. 2002, Seite 1423d-c
 9 Scrip 2002; Nr. 2771: 22

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Imiglucerase: CERESZYME (CH)

MIGLUSTAT (ZAVESCA) BEI M. GAUCHER

Seit April ist mit Miglustat (ZAVESCA) erstmals eine perorale Behandlung des Typ I der seltenen GAUCHER-Krankheit möglich. Die bislang verfügbare Enzymsubstitutionstherapie (EST) mit Imiglucerase (CERESZYME) erfordert lebenslange intravenöse Infusionen üblicherweise alle zwei Wochen. Miglustat ist nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung zugelassen, für die eine EST nicht infrage kommt.¹ Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung vergangenes Jahr wegen unzureichender Nutzen- und Sicherheitsbelege abgelehnt.²

HINTERGRUND: Weltweit sollen etwa 10.000 Personen von der erblichen Stoffwechselerkrankung betroffen sein. Wegen Mangels am Enzym Glucocerebrosidase häuft sich Glucosylceramid in Makrophagen an (so genannte GAUCHER-Zellen). Diese Zellen sammeln sich vor allem in Leber, Milz und Knochenmark und verursachen typische Symptome wie Hepatosplenomegalie, Anämie, Thrombozytopenie und Knochenbeschäden. 99% der Patienten leiden an der nicht-neuronopathischen Form der GAUCHER-Krankheit (Typ I).

Miglustat hemmt ein Enzym, das für den ersten Syntheseschritt der meisten Glykolipide verantwortlich ist und verringert so die Menge an Glucosylceramid. Wie die EST muss auch diese „Substratverminderungstherapie“ lebenslang durchgeführt werden.

WIRKSAMKEIT: In zwei unkontrollierten Studien mit insgesamt 39 Patienten, die sich einer EST nicht unterziehen können (z.B. wegen schlechter Venen) oder wollen, verringert die 6- bzw. 12-monatige Einnahme von Miglustat Leber- und Milzgröße deutlich. Hämoglobin- und Thrombozytenwerte werden dagegen kaum beeinflusst.^{3,4} Die Wirkung scheint langsamer einzusetzen als bei Imiglucerase. Ob sich mit Miglustat überhaupt ein vergleichbarer Effekt erzielen lässt, bleibt offen.⁵

Nach unveröffentlichten Daten sollen nach Umstellung von EST auf Miglustat bei einigen Patienten die Thrombozytenzahlen deutlich abfallen – ein Hinweis, dass Miglustat allein die Aktivität der Krankheit möglicherweise weniger gut kontrolliert als die EST.⁵

Bei Personen mit schwerer Erkrankung ist Miglustat nicht geprüft. Ob es Skelettmanifestationen beeinflussen kann, bleibt ebenfalls offen.

STÖRWIRKUNGEN: Kenntnisse zur Sicherheit von Miglustat beruhen auf Daten von 80 Personen. Das Mittel hemmt auch verschiedene Disaccharidasen und verursacht daher Durchfall bei 86% der Anwender sowie Gewichtsverlust (64%), Blähungen (43%) und Bauchschmerzen (40%). Neurologische Störwirkungen betreffen 44% der Patienten, darunter Tremor (29%), Parästhesien (10%) und Verlust des Erinnerungsvermögens (6%).⁵

Miglustat beeinflusst die Spermatogenese und mindert die Fruchtbarkeit. Für zuverlässige Empfängnisverhütung ist zu sorgen. Männer sollen bis drei Monate nach Absetzen kein Kind zeugen.¹

KOSTEN: Für Miglustat (ZAVESCA, 3 x tgl. 100 mg) sind pro Jahr 125.000 € aufzuwenden – „wenig“ im Vergleich zu Imiglucerase (CERESZYME, jährlich 542.000 € für 60 E/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bei 60 kg Körpergewicht), das 4,3-mal so viel kostet und damit zu den teuersten Mitteln der Welt zählt.

MIGLUSTAT IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP	Jahr
Miglustat	ZAVESCA	Actelion	84 Tbl zu 100 mg	9.560,36	124.626,11
Imiglucerase	CERESZYME	Med. Advance	25 InjFl zu 400 E	57.914,71	542.081,68

Fortsetzung auf Seite 53