

Im Blickpunkt

ES LOHNT SICH, NEBENWIRKUNGEN AN DAS NETZWERK ZU MELDEN

Im Juni 1992 verließen die aus Tierorganen hergestellten Injektionspräparate ARUMALON (vgl. a-t 6 [1992], 59) und ARTEPARON vorläufig den bundesdeutschen Arzneimittelmarkt. Anlaß bilden Sicherheitsmaßnahmen im Gefolge tödlich verlaufender Zwischenfälle, die dem NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION des *arznei-telegramm* zugeleitet wurden (NETZWERK-Fälle 5521 und 5589).

Das aus den 60er Jahren als Altlast bis heute ohne Wirksamkeitsnachweis verkaufte ARTEPARON war 1982 erstmals Gegenstand der Berichterstattung im *arznei-telegramm* (vgl. a-t 10 [1982], 91), nachdem die Schweizerische Überwachungsbehörde IKS auf immunallergische Reaktionen mit tödlichem Ausgang nach parenteraler ARTEPARON-Anwendung hingewiesen hatte. 1986 bescheinigte die zuständige Nachzulassungskommission dem aus Rinderlunge und Trachealknorpel gewonnenen Mittel fehlende Wirksamkeit, aber nicht vertretbare Risiken bei der i.m.-Injektion. Deshalb durfte es nur noch intraartikulär gegeben werden. Nach weiteren Todesfällen ordnete das Bundesgesundheitsamt für ARTEPARON 1988 ein vorläufiges Ruhen der Zulassung an. Der betroffene pharmazeutische Anbieter zweifelte die Rechtmäßigkeit dieser Anordnung vor dem Verwaltungsgericht Berlin (AZ VG 14A 482.88) an und obsiegte im ersten und zweiten Rechtszug, weil Parteigutachten Harmlosigkeit und Nutzen suggerierten.

ARTEPARON kam wieder auf den Markt. Die Nachfrage blieb erhalten. 1990 fanden rund 100.000 Pakungen ARTEPARON mit 5 Ampullen Absatz.

Bundesgesundheitsamt und Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft blieben noch im Juni 1992 untätig, als weitere schwere Zwischenfälle für ARTEPARON eine neue Nutzen-Risiko-Bewertung erzwangen. Aus dem BGA verlautete, man verfolge die Angelegenheit mit „besonderem Interesse“ (Süddeutsche Zeitung vom 25. Juni 1992).

In zwei Stellungnahmen stellten wir der Fa. Luitpold Kenntnisstand und Rechtslage auf der Grundlage der höchstrichterlichen Rechtsprechung dar mit Kopie für die Staatsanwaltschaft Potsdam, die die strafrechtlichen Ermittlungen gegen Unbekannt im Falle einer anaphylaktischen Reaktion mit Todesfolge aufgenommen hatte.

„Mangels ausreichender Befunde“ wollte Luitpold zuwarten, schrieb dann aber wohl unter dem Druck der strafrechtlichen Konsequenzen am 1. Juli 1992 einen Rote-Hand-Brief an Fachkreise: „Trotz des nach wie vor ungeklärten Kausalzusammenhangs“ werde „ARTEPARON im Interesse der Arzneimittelsicherheit ... ab sofort nicht mehr ausgeliefert.“

Wir halten es für eine wesentliche ärztliche Aufgabe, frühzeitig auf von Arzneimitteln ausgehende Gefahren und auf alternative therapeutische Strategien hinzuweisen. Hierbei helfen uns die Meldungen unserer Leser an das NETZWERK. Dies wird uns von anderen Meldeeinrichtungen verübelt, die Erkenntnismaterial zurückhalten.

Im Gegensatz zur Arzneimittelkommission betrachten wir Zwischenfälle nicht als „Privateigentum“ oder „Betriebsgeheimnis“ der betroffenen Firmen, denn Risikodaten dürfen – im Gegensatz zur Praxis des Bundesgesundheitsamtes – nicht als Herrschaftswissen mißbraucht werden. Sie müssen für alle Beteiligten abrufbar sein.

Deshalb haben wir mit dem NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION ein Instrument zur *gegen-*

seitigen Risikoinformation geschaffen. Aus der steigenden Zahl der NETZWERK-Korrespondenten schließen wir auf die Akzeptanz unserer Idee der *gegenseitigen* Information. Ohne NETZWERK wären heute ARTEPARON und ARUMALON noch auf dem Markt.

Neueinführungen

VERGLEICH: KÜNSTLICHES SURFACTANT (EXOSURF) MIT NATÜRLICHEM SURFACTANT (ALVEOFACT, SURVANTA)

Die Gabe von natürlichem Surfactant aus Rinder- oder Schweinelungen hat die Überlebensraten Frühgeborener mit Atemnotsyndrom deutlich erhöht (vgl. a-t 4 [1990], 38). Die nun in den USA entwickelten künstlichen Surfactantpräparate lassen sich in unbegrenzter Menge herstellen und sollen eine Sensibilisierung gegen Fremdeiweiß verhindern.

WIRKUNG: Surfactant verringert die Oberflächenspannung in den Alveolen und erleichtert damit den Gasaustausch. Hauptbestandteile des künstlichen Surfactants sind oberflächenspannungsreduzierende Phospholipide. Natriumchlorid fördert die Resorption der dem Surfactant zugesetzten Flüssigkeitsmenge.¹ Proteine fehlen beim künstlichen Surfactant.

APPLIKATION: Im Gegensatz zu der natürlichen Surfactantapplikation, bei der durch die Bolusgabe für kurze Zeit die Beatmung unterbrochen wird, wird künstliches Surfactant als Kurzinfusion zwischen 4 und 30 Minuten über einen Adapter direkt in den Tubus gegeben. Während der Bolus eine schnelle Verbesserung der Oxygenierung mit rascher Reduktion der Beatmungsparameter ermöglicht, sinkt der Sauerstoffbedarf nach EXOSURF-Gabe vergleichsweise langsam, möglicherweise erst nach zwei bis sechs Stunden.²

KLINISCHE STUDIEN: Bisher liegen nur Doppelblindstudien mit der Instillation von Luft oder Natriumchlorid als Placebo vor. Kontrollierte Vergleichsstudien zwischen künstlichem und natürlichem Surfactant fehlen.

Natürliche Surfactantpräparate (ALVEOFACT/SURVANTA): In 11 plazebokontrollierten Studien (381 behandelte Kinder versus 371 Kinder ohne Therapie) konnte nachgewiesen werden, daß Surfactant die Überlebensrate kleiner Frühgeborener von 67% auf 81% erhöht. Außerdem nimmt das Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) in der Therapiegruppe ab (54% zu 34%).³ Die breite prophylaktische Gabe von Surfactant hat sich nicht als sinnvoll erwiesen.⁴

Künstliche Surfactantpräparate (EXOSURF): In amerikanischen Untersuchungen wurden insgesamt 419 Kinder mit einem Geburtsgewicht von 700 - 1.350 g behandelt (Kontrollgruppe 213 Kinder).⁵ Dabei stieg die Überlebensrate ohne BPD-Entwicklung von 61% auf 75% an. Die Letalität sank von 28% auf 15%.

In einer weiteren Doppelblindstudie wurden 1.237 Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.250 g behandelt (Kontrollgruppe 619 Kinder). Die Überlebensrate ohne BPD-Entwicklung stieg von 89% auf 94%, die Letalität sank von 8% auf 5%.⁶

In 11 kontrollierten Studien mit unterschiedlichen künstlichen Surfactantpräparaten an insgesamt 809 Frühgeborenen sank die Letalität von 23% auf 16% und die BPD-Entwicklung von 21% auf 17%.⁷

NEBENWIRKUNGEN: Eine Sensibilisierung ist durch die Bildung von Anti-Surfactant Immunkomplexen