

- 1 Scrip 2008; Nr. 3333: 24
- 2 FDA: Public Health Advisory. Important Information on Chantix, 1. Febr. 2008; <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.htm>
- 3 FDA: Information for Healthcare Professions. Varenicline (marketed as Chantix), 1. Febr. 2008
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/vareniclineHCP.htm>
- 4 Pfizer Labs: USA-amerikanische Produktinformation Chantix (Varenicline), Stand Jan. 2008
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021928s007lbl.pdf>
- 5 EMEA: Presseerklärung, 14. Dez. 2007
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/5955167en.pdf>

MALIGNES MELANOME UNTER MS-MITTEL ▼NATALIZUMAB (TYSABRI)?

Seit Sommer 2006 ist der Integrinhemmer ▼Natalizumab (TYSABRI) zur Behandlung der schweren schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) im Handel. Wir rieten damals von der Anwendung ab, da ein Wirksamkeitsnachweis für die zugelassenen Indikationen fehlt und tödliche Risiken in nicht überschaubarem Ausmaß drohen (a-t 2006; 37: 69-71). US-amerikanische Ärzte berichten jetzt über zwei MS-Patientinnen, bei denen in zeitlichem Zusammenhang mit den vierwöchentlichen Infusionen des Antikörpers ein malignes Melanom diagnostiziert wird.¹ Bei einer der beiden ist ein Nävus der Aderhaut des rechten Auges bekannt, der sich bei regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchungen wegen einer Optikusneuritis mindestens sieben Jahre lang nicht verändert hatte. Nach mehrmaliger Infusion von Natalizumab wird bei einer erneuten Kontrolle eine „dramatische Zunahme“ von Größe, Tiefe und Pigmentierung des Nävus festgestellt und ein okuläres Melanom diagnostiziert. Die zweite Frau bemerkt kurze Zeit nach erstmaliger Anwendung des Integrinhemmers einen Leberfleck auf ihrer Schulter, der sich rasch verändert. Es handelt sich ebenfalls um ein Melanom, das bereits in die regionalen Lymphknoten metastasiert hat.¹ Auch in einer Zulassungsstudie ist ein Patient unter Natalizumab an metastasiertem Melanom erkrankt und verstorben.²

Laut Fachinformation soll Natalizumab Wachstum und Metastasierung von Melanomzellen bei Mäusen nicht erhöhen.³ Die Autoren der aktuellen Fallberichte halten es dagegen für möglich, dass Anti- α -4-Integrin-Antikörper wie Natalizumab das Immunsystem sowohl am Sitz des Primärtumors als auch in den regionalen Lymphknoten unterdrücken und so die lokoregionale Ausbreitung von Melanomen fördern.¹ Sie diskutieren Studien, nach denen die Expression von Integrinen auf Melanomzellen deren Metastasierung zu einem frühen Zeitpunkt hemmen soll. Zudem induziert ein Antikörper gegen α -4-Integrine die Selbstzerstörung (Apoptose) aktivierter reifer T-Lymphozyten in Lymphknoten.^{1,4} Wir raten weiterhin von der Anwendung von Natalizumab ab, –Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 MULLEN, J.T. et al.: N. Engl. J. Med. 2008; 358: 647-8
- R 2 POLMAN, C.H. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 354: 899-910
- 3 Biogen/Elan: Fachinformation TYSABRI, Stand Nov. 2006
- 4 TCHILIAN, E.Z. et al.: Immunology 1997; 92: 321-7

FDA WARNT VOR SUIZIDALITÄT UNTER ANTIEPILEPTIKA

Als es 2005 Hinweise auf erhöhte Suizidalität unter Antiepileptika gab, veranlasste die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA eine ausführliche Analyse. Das Ergebnis führt jetzt zu einem Warnhinweis: Aus 199 plazebokontrollierten Studien zu elf Antiepileptika* mit knapp 30.000 Patienten unter Verum und 16.000 unter Plazebo ergibt sich ein doppelt so hohes Risiko für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten wie unter Plazebo (0,43% versus 0,22%).¹ Die Gefährdung wird bereits nach einwöchiger Einnahme und über mindestens 24 Wochen beobachtet. Alle untersuchten Antiepileptika sind betroffen und jeweils unabhängig von de-

* **Ausgewertete Antiepileptika:** Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, ▼Levetiracetam, ▼Oxcarbazepin, ▼Pregabalin, Tiagabin, Topiram, Valproat, ▼Zonisamid.

A 4330 E Postvertriebsstück Entgelt bezahlt

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

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Carbamazepin:
TEGRE-TOL
(A, CH)

Felbamat:
TALLOXA
(A, CH)

Gabapentin:
NEURONTIN
(A, CH)

Lamotrigin:
LAMICTAL
(A, CH)

Levetiracetam:
KEPPRA
(A, CH)

Lithium:
QUILONORM
(A, CH)

Natalizumab:
TYSABRI
(A, CH)

Oxcarbazepin:
TRI-LEPTAL
(A, CH)

Pregabalin:
LYRICA
(A, CH)

Tiagabin:
GABITRIL
(A, CH)

Topiram:
TOPAMAX
(A, CH)

Valproat:
CONVULLEX
(A, CH)

Zonisamid:
ZONEGRAN
(A, CH)

mografischen Faktoren wie Alter. Die Zahlen zu vollendeten Suiziden sind niedrig, weisen aber in dieselbe Richtung: vier Suizide unter Verum, keiner unter Plazebo. Zwar ist das errechnete relative Risiko für Suizidalität bei Patienten mit Epilepsie am höchsten (relatives Risiko [RR] 3,6) und für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen am niedrigsten (RR 1,6). Da Patienten mit psychischen Erkrankungen wie bipolarer Störung jedoch stärker selbstmordgefährdet sind, ist bei ihnen das zusätzliche Risiko mit +3,1/1.000 Personen absolut höher als bei Patienten mit Epilepsie (+2,5/1.000).¹

Trotz der gut belegten Wirksamkeit von Lithium (QUILONUM, Generika) zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen² werden inzwischen auch in Deutschland in dieser Indikation zunehmend Antiepileptika verordnet.³ Schon seit Längerem gibt es aber Hinweise darauf, dass Lithium besser antisuizidal wirkt (a-t 2004; 35: 2-4). Neuere Analysen bestätigen dies.^{4,5} Trotz der engen therapeutischen Breite von Lithium ist auch die in einer der Auswertungen untersuchte Gesamtmortalität bei Anwendern mit affektiven Erkrankungen einschließlich bipolarer Störung niedriger als unter Vergleichspräparaten oder Plazebo.⁵

■ **Patienten, die Antiepileptika einnehmen, und ihre Angehörigen müssen von der erhöhten Suizidalität unter den Mitteln wissen, damit auf frühe Warnsignale rechtzeitig reagiert werden kann.**

■ **In den meisten deutschen Fachinformationen fehlen derzeit entsprechende Hinweise.**

■ **Bei Patienten mit bipolarer Störung empfiehlt es sich, gezielt zu prüfen, ob alternativ eine Prophylaxe mit Lithium (QUILONUM, Generika) möglich ist.**

(M = Metaanalyse)

- 1 FDA Alert vom 31. Jan. 2008
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>
- M 2 SOARES-WEISER, K. et al.: A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. Health Technol. Assess. 2007; 11 (39)
- 3 YOUNG, A.H., HAMMOND, J.M.: Brit. J. Psychiatry 2007; 191: 474-6
- M 4 BALDESSARINI, R.J. et al: Bipolar Disord. 2006; 8: 625-39
- M 5 CIPRIANI, A. et al.: Am. J. Psychiatry 2005; 162: 1805-19

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

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

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. H.R. GIECK, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. JUCHE, B. KERN, Apothekerin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das **arznei-telegramm®** (a-t) erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Das a-t wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 €, für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 €. Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €. Ausland: zzgl. 7,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2008, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

