

Zs.B.  
1348  
ZB MED

## arznei-telegramm®

41. Jahrgang, 16. Juli 2010

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

**IM BLICKPUNKT** 69

Neuraminidasehemmer: Die Zweifel mehren sich

**NEU AUF DEM MARKT** 70

Gestagen ▼ Dienogest (VISANNE) zur Behandlung der Endometriose

**THERAPIEKRIK** 72

ACCORD-Studie: Ergebnisse zu mikrovaskulären Effekten Neurodermitisexterna Pimecrolimus (ELIDEL) und Tacrolimus (PROTOPIC) – Was gibt es Neues?

**KURZ UND BÜNDIG** 75

Nochmals – keine B-Vitamine zur kardiovaskulären Prophylaxe

**NETZWERK AKTUELL** 75

Überdosierung mit ▼ Fentanyl-Nasenspray (INSTANYL)

**NEBENWIRKUNGEN** 75

ACE-Hemmer/AT-II-Blocker plus Trimethoprim/Co-trimoxazol – Achtung: Hyperkaliämie

LAMICTAL und LAMISIL: Verwechslungsgefahr

Ketoprofen-Externa (ADVEL Schmerzgel u.a.): Sonnenlicht meiden

**STICHWORTVERZEICHNIS**

ACCORD-Eye-Studie	72	Fotosensibilisierung	76	NSAR	70
ACCORD-Studie	72	Gestagene	70	orale Kontrazeptiva	70
ACE-Hemmer	75	GnRH-Agonisten	70	Oseltamivir	69
AT-II-Antagonisten	75	Grippe	69	Paracetamol	69
Blutdrucksenkung	72	Homozysteinspiegel	75	Pimecrolimus	73
B-Vitamine	75	Hyperkaliämie	75	Retinopathie,	
Chlormadinon	70	Ketoprofen-Externa	76	diabetische	72
Co-trimoxazol	75	Kortikosteroid-Externa	73	SEARCH-Studie	75
Dienogest	70	Krebs	73,75	Tacrolimus, extern	73
Effekte, mikrovaskuläre	72	LAMICTAL	76	Trimethoprim	75
Endometriose	70	LAMISIL	76	Typ-2-Diabetes	72
Fenofibrat	72	Neuraminidase-		Verwechslungsgefahr	76
Folsäure	75	hemmer	69	VISANNE	70
Fotokanzerogenität	73	Neurodermitis	73	Zanamivir	69

**GLOSSAR – Number needed to treat (NNT):** In Vergleichsstudien ermitteltes Effektmaß für den Nutzen von Interventionen. Die NNT gibt die Zahl der Patienten an, die behandelt werden müssen, um im Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Kontrollbehandlung ein negatives Ereignis (z.B. Tod) zu verhindern oder ein positives Ereignis (z.B. Heilung) zu bewirken. Sie wird als Kehrwert der absoluten Risikoreduktion (ARR; a-t 2010; 41: 35) errechnet:  $NNT = 1/ARR$ . Analog lässt sich bei schädigender Intervention eine „Number needed to harm“ (NNH) errechnen. Näheres siehe a-t 1998; Nr. 5: 47-50.

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel, geringe Erfahrungen.

**Im Blickpunkt****NEURAMINIDASEHEMMER:  
DIE ZWEIFEL MEHREN SICH**

Im Zuge der jüngsten Diskussion um die Schweinegrippe, die Rolle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der an der Pandemieplanung beteiligten Experten, von denen einige erhebliche Interessenkonflikte hatten oder noch haben (a-t 2010; 41: 59-60), werden auch neue Details zur Zulassung der Neuraminidasehemmer Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) bekannt. Nicht zuletzt angesichts zunehmender Ängste vor einer jederzeit drohenden Influenzapandemie wurden Ende der 1990er Jahre große Erwartungen in diese neue Klasse antiviral wirkender Mittel gesetzt (z.B. „Medizinsensation: Grippe endlich besiegt“<sup>1</sup>). Die Zulassung in den USA und Europa verlief jedoch holperig:

Für Zanamivir, den ersten angebotenen Neuraminidasehemmer, wurden die Daten in den USA als so unzureichend eingestuft, dass sich das zuständige Beraterkomitee mit 13 zu 4 Stimmen gegen eine Zulassung aussprach. Auch der Statistiker der Arzneimittelbehörde FDA, der die Daten zu Zanamivir ausgewertet hat, war gegen die Zulassung.<sup>2</sup> Gründe dafür gab es mehrere: Von den drei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien verlief die größte negativ, und bei Risikopatienten traten dort Komplikationen unter Zanamivir tendenziell häufiger auf als unter Placebo. In dieser in Nordamerika durchgeführten Untersuchung war der Gebrauch symptomatisch wirkender Mittel wie Paracetamol (BEN-U-RON, Generika) doppelt so hoch wie in der Studie mit dem größten Behandlungseffekt. Die dritte Untersuchung lag jeweils dazwischen. Die inverse Beziehung zwischen Einnahme symptomatisch wirkender Mittel und Behandlungseffekt deutet nach Ansicht des FDA-Mitarbeiters auf einen Zusammenhang hin.<sup>2</sup> Die gleichzeitige Anwendung könnte die Effekte von Zanamivir überdecken.<sup>3</sup> Eine weitere Kritik betraf den primären Endpunkt der Studien, die Zeit bis zur Linderung der Beschwerden, sowie das statistische Verfahren: Beide führen zu einer massiven Überschätzung des Behandlungseffekts, weil beispielsweise eine erneute Verschlechterung der Symptome nach Erreichen des primären Endpunktes – was bei bis zu einem Drittel der Patienten vorkam – nicht in die Auswertung einging.<sup>2</sup> In behördeneigenen Analysen lässt sich für den Neuraminidasehemmer praktisch kein Effekt erkennen (Abbildung Seite 70). Die Leitung der FDA entschied sich jedoch dafür, Zanamivir dennoch zuzulassen – um im Falle einer Pandemie etwas auf dem Markt zu haben, so der FDA-Statistiker.<sup>3</sup> Ursprünglich sollte er auch die Beurteilung von Oseltamivir übernehmen. Nachdem er und das Beraterkomitee sich jedoch gegen die Zulassung von Zanamivir ausgesprochen hatten, wurde diese Aufgabe jemand anderem übertragen. Nach seiner Einschätzung ebnete die Zulassung von Zanamivir den Weg für den zweiten Neuraminidasehemmer.<sup>3</sup> Das im Unterschied zu Zanamivir oral anwendbare Oseltamivir wurde wenig später ohne größere Probleme in den USA