

Jahrgang 29

Nummer 11/2007

Exenatid (P. Ritzmann) 41

Ein neues, gentechnisch hergestelltes Antidiabetikum, das ähnlich wirkt wie das Glukagon-ähnliche Peptid 1 und subkutan injiziert wird. In Kombination mit oralen Antidiabetika führt es zu einer Abnahme des HbA_{1c} und ausserdem in der Regel zu einer leichten Gewichtsabnahme. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Medikamentes ist noch nicht genügend dokumentiert.

Natalizumab (UP. Masche) 43

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich an die α_4 -Untereinheit der sogenannten Integrine, die an der Leukozytenoberfläche haften, bindet. Das Medikament kann bei Personen mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden multiplen Sklerose die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren. Es ist noch ungenügend geklärt, in welchem Ausmass Natalizumab für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie verantwortlich sein kann.

Synopsis

Exenatid

P. Ritzmann

Exenatid (Byetta[®]) ist ein Inkretinmimetikum, das zur parenteralen Therapie des Typ-2-Diabetes empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Exenatid ist das gentechnisch hergestellte Exendin-4, ein Polypeptid aus 39 Aminosäuren, das natürlicherweise im Speichel einer giftigen Echse (der amerikanischen Gila-Krustenechse) gefunden wird. Exenatid gleicht dem menschlichen *Glukagon-ähnlichen Peptid des Typs 1* («Glucagon-like peptide 1», GLP-1): etwas mehr als die Hälfte der Aminosäuresequenz stimmt überein. Exenatid bindet sich an GLP-1-Rezeptoren der Beta-Inselzellen im Pankreas und vermittelt so unter anderem eine verstärkte Insulinsekretion. Ausserdem wird eine Verminderung der Glukagon-Sekretion beobachtet. Diese Wirkungen sind umso stärker ausgeprägt, je höher die Blutzuckerspiegel sind. Exenatid verzögert ferner die Magenentleerung und damit die Resorption von Glukose aus dem Magen-Darm-Trakt nach Nahrungsaufnahme. Dies soll hauptsächlich dafür verantwortlich sein, dass mit Exenatid Behandelte weniger Nahrung zu sich nehmen. Unklar ist, ob bestimmten in vitro beobachteten Phänomenen wie z.B. einer vermehrten Synthese von Proinsulin eine klinische Bedeutung zukommt.¹

Pharmakokinetik

Exenatid wird als Polypeptid im Magen-Darm-Trakt abgebaut und muss daher parenteral verabreicht werden. Nach subkutaner Injektion von 10 µg werden nach etwa 2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die systemische Verfügbarkeit von

Exenatid ist bei der Injektion in den Oberarm, die Bauchdecken oder den Oberschenkel vergleichbar. Im Gegensatz zu GLP-1 ist Exenatid resistent gegen den Abbau durch die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Exenatid beträgt etwa 2,5 Stunden. Die Elimination erfolgt praktisch ausschliesslich über die Nieren, wo Exenatid in den Glomeruli filtriert und in den Tubuli durch Proteolyse inaktiviert wird.¹

Klinische Studien

Die Wirkung von Exenatid auf die Blutzuckereinstellung wurde in mehreren Studien mit *Placebo* und in zwei offen geführten Studien mit *Insulin-Analoga* verglichen. Untersucht wurden jeweils Personen mit Typ-2-Diabetes und ungenügend kontrollierten Blutzuckerwerten unter oralen Antidiabetika. Exenatid wurde mit Ausnahme einer kleinen, kurzdauernden Studie jeweils *zusätzlich zu oralen Antidiabetika* verabreicht.

377 Personen, die unter Therapie mit einem Sulfonylharnstoff HbA_{1c}-Werte zwischen 7 und 11% aufwiesen, wurden in einer placebokontrollierte Studie untersucht. Sie wurden nach dem Zufall in drei Gruppen eingeteilt und erhielten für 30 Wochen zusätzlich zur bisherigen Therapie *Placebo* oder Exenatid. Die Exenatid-Dosis betrug zu Beginn bei allen zweimal täglich 5 µg, nach 4 Wochen wurde in der einen Gruppe auf zweimal täglich 10 µg gesteigert. Am Ende der Behandlungsphase hatten die HbA_{1c}-Werte in den Exenatid-Gruppen stärker abgenommen als in der Placebogruppe (um 0,5% und 0,9% gegenüber 0,1%). Unter Exenatid nahm das durchschnittliche Körpergewicht etwas mehr ab als in der Placebogruppe (um 0,9 kg und 1,6 kg gegenüber 0,6 kg).²

Ganz ähnlich aufgebaut waren zwei weitere placebokontrollierte Studien, eine bei 336 Personen, die mit Metformin (Glucophage[®] u.a.) und eine bei 733 Personen, die mit einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt gewesen waren. Beobachtet wurde jeweils eine stärkere Abnahme der HbA_{1c}-Werte unter Exenatid nach 30 Wochen Behandlung: in den Gruppen mit der niedrigeren Exenatid-Dosis

betrug die Abnahme 0,4% bzw. 0,6%, in den Gruppen mit der höheren Dosis jeweils 0,8% und in den Placebogruppen 0,1%. Die durchschnittliche Abnahme des Körpergewichts betrug in den Exenatid-Gruppen zwischen 1,6 kg und 2,8 kg gegenüber 0,3 kg bis 0,9 kg unter Placebo.^{3,4}

In eine kleinere, kürzer dauernde Studie wurden 233 Personen aufgenommen, die mit Rosiglitazon (Avandia®) oder Pioglitazon (Actos®), meistens in Kombination mit Metformin behandelt waren. Exenatid wurde in einer Dosis von initial 5 µg für 4 Wochen und danach 10 µg zweimal täglich verabreicht. Nach 16 Wochen hatten in der Exenatid-Gruppe die HbA_{1c}-Werte um durchschnittlich 0,9% abgenommen (Placebogruppe: plus 0,1%), das Körpergewicht um durchschnittlich 1,8 kg (Placebogruppe: minus 0,4 kg).⁵

551 Diabeteskranke mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7% und 10% unter Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurden in eine offen geführte Vergleichsstudie mit dem langwirkenden *Insulin-Glargin* (Lantus®) aufgenommen. Sie erhielten zusätzlich zur bisherigen Therapie nach dem Zufall für 26 Wochen zweimal täglich Exenatid (4 Wochen 5 µg, danach 10 µg) oder einmal täglich Insulin-Glargin. Letzteres wurde mit einer Dosis von 10 IE begonnen und dann alle 3 Tage um 2 IE gesteigert, bis ein Nüchtern-Blutglukosewert unter 5,6 mmol/l erreicht war. Dieses Ziel erreichten 22% in der Insulin-Gruppe (durchschnittliche Tagesdosis bei Studienende 25 IE) gegenüber 9% in der Exenatid-Gruppe. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert – der primäre Endpunkt der Studie – nahm in beiden Gruppen um 1,1% ab. Während die Teilnehmenden in der Exenatid-Gruppe an Gewicht abnahmen (um 2,3 kg), nahmen diejenigen in der Insulin-Gruppe zu (um 1,8 kg).⁶

Ebenfalls offen geführt wurde eine Vergleichsstudie von Exenatid mit einem *biphasischen Insulin-Aspart-Präparat* (NovoMix® 30), das zweimal täglich verabreicht wurde. 501 Personen wurden über 1 Jahr behandelt und beobachtet. Die HbA_{1c}-Werte nahmen in der Exenatid-Gruppe minimal stärker ab (um 1,0% gegenüber 0,9%; Unterschied nicht signifikant); unter Exenatid erreichten 32%, unter Insulin-Aspart 24% einen HbA_{1c}-Wert von 7% oder weniger (Unterschied grenzwertig signifikant). Die durchschnittliche Gewichtsabnahme unter Exenatid betrug 2,6 kg, die Zunahme unter Insulin-Aspart 2,9 kg.⁷

Einige der randomisierten Studien mit Exenatid wurden danach als offene Beobachtungsstudien weitergeführt. Bei 217 Personen, die für mindestens *drei Jahre* mit Exenatid behandelt worden waren, lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert nach drei Jahren immer noch um 1,0% tiefer als bei Studienbeginn. Nach drei Jahren betrug die Gewichtsabnahme durchschnittlich 5,3 kg.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Bis zu 39% der mit Exenatid Behandelten hatten in den 30-wöchigen Studien *Hypoglykämien*. In Kombination mit Metformin waren Hypoglykämien unter Exenatid nicht viel häufiger als unter Placebo. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen stieg das Risiko für Hypoglykämien hingegen um ein Mehrfaches an. Daher wird empfohlen, bei Kombination von Exenatid mit einem Sulfonylharnstoff eine Dosisreduktion des Letzteren zu erwägen. Im Vergleich mit den Insulin-Analoga ereigneten sich unter Exenatid etwa gleich viele Hypoglykämie-Episoden. Exenatid scheint im Vergleich seltener nächtliche Hypoglykämien, dafür häufiger solche tagsüber zu verursachen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Exenatid betreffen den Magen-Darm-Trakt und dürften mehrheitlich Folge der

verzögerten Magenentleerung sein. Etwa die Hälfte der Behandelten leidet an *Übelkeit*, mehr als 10% erbrechen. Auch Oberbauschmerzen, Dyspepsie, verminderter Appetit, Verstopfung oder Durchfall sind häufiger als unter einer Insulinbehandlung. Etwa 5% der Behandlungen wurden wegen gastro-intestinalen Beschwerden abgebrochen. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Nervosität, Schwitzen und Reizerscheinungen an der Injektionsstelle. Ausserdem gibt es Fallberichte zu Urtikaria-artigen Hautreaktionen.

Wie bei anderen Peptiden bildet ein Teil der Behandelten Antikörper gegen das Medikament (nach 30 Wochen waren es knapp die Hälfte). Über die klinische Bedeutung dieser Antikörper ist bisher wenig bekannt. In Einzelfällen wurde bei Personen mit hohen Antikörper-Titern über eine reduzierte Wirkung von Exenatid berichtet.¹

Unter Exenatid sind bisher mindestens 30 Fälle einer akuten *Pankreatitis* beobachtet worden, die in den meisten Fällen zu einer Hospitalisation, jedoch offenbar nie zum Tod führte.⁹ Eine Besserung der Symptome trat meistens nach dem Absetzen von Exenatid ein; die Symptome traten zum Teil erneut auf, wenn Exenatid wieder gegeben wurde. Bisse von Gila-Echsen haben auch bei Menschen zu Todesfällen geführt;¹⁰ in diesem Zusammenhang wurden auch Pankreatitiden beobachtet. Personen, die Exenatid erhalten, sollen auf die Möglichkeit einer Pankreatitis hingewiesen werden; bei anhaltenden Oberbauschmerzen muss das Medikament abgesetzt werden.¹¹

Interaktionen

Bisher wurden Interaktionen mit Exenatid nur ansatzweise untersucht. Wegen der verzögerten Magenentleerung kann die Resorption vieler oral verabreichter Medikamente durch Exenatid verzögert und allenfalls reduziert werden. Dies könnte insbesondere bei Antibiotika oder Kontrazeptiva, deren Wirksamkeit vom Erreichen bestimmter Spitzen-Plasmaspiegel abhängt, zu einer verminderten Wirkung führen. Probleme könnten auch bei Medikamenten mit kleiner therapeutischer Breite wie oralen Antikoagulantien auftreten.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Exenatid (Byetta®) wird als Pen zur Injektion mit 60 Einzeldosen zu 5 µg oder 10 µg angeboten. Das Medikament ist zugelassen zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes zusätzlich zu einer Behandlung mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff, wenn mit diesen oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Die Injektionen sollen zweimal täglich, maximal 60 Minuten vor einer Mahlzeit, subkutan in den Oberschenkel, die Bauchdecken oder den Oberarm erfolgen. Wegen der gastro-intestinalen Nebenwirkungen soll mit einer Dosis von zweimal täglich 5 µg begonnen werden. Nach einem Monat kann die Dosis auf zweimal täglich 10 µg verdoppelt werden. Die Anwendung von Exenatid bei schwangeren Frauen und stillenden Müttern ist nicht genügend dokumentiert. Exenatid scheint zwar die Plazentarschranke nur in geringem Ausmass zu überwinden. Unter hohen Dosen wurden im Tierversuch aber Wachstumsstörungen und Skelettschäden an den Föten beobachtet.

Eine Behandlung mit zwei Injektionen Exenatid täglich kostet unabhängig von der Dosierung CHF 197.60 monatlich. Im Vergleich dazu kostet eine Behandlung mit einmal täglich 25 IE Insulin-Glargin (Lantus®) CHF 54.- pro Monat. Eine Behandlung mit der gleichen Dosis eines verzögerten Human-

insulins kostet nochmals deutlich weniger (beispielsweise Insulatard[®]: CHF 34.50/Monat).

Kommentar

Interessanter als seine blutzuckersenkende Wirkung sind die Auswirkungen von Exenatid auf das Körpergewicht. Unter Insulin nimmt das Gewicht eher zu, unter diesem ersten Inkretinmimetikum eher ab. Dass die Gewichtsabnahme wohl zu einem grossen Teil mit Übelkeit und Erbrechen erkaufte werden muss, mag vielleicht noch angehen. Dass aber die Langzeitauswirkungen von Exenatid noch völlig unerforscht sind, spricht gegen die Anwendung dieses neuen Therapieprinzips beim Typ-2-Diabetes ausserhalb von kontrollierten Studien. Wie das Beispiel der Glitazone zeigt, darf der Nachweis einer besseren Blutzuckereinstellung nicht mit dem Nachweis eines Langzeitnutzens oder eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses verwechselt werden.

Literatur

- 1 Cvetković RS, Plosker GL. *Drugs* 2007; 67: 935-54
- 2 Buse JB et al. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35
- 3 DeFronzo RA et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100
- 4 Kendall DM et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91
- 5 Zinman B et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 477-85
- 6 Heine RJ et al. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69
- 7 Nauck MA et al. *Diabetologia* 2007; 50: 259-67
- 8 Klonoff DC et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-86
- 9 <http://www.medpagetoday.com/ProductAlert/Prescriptions/tb/6998>
- 10 Wermuth H. in Grzimek B. *Grzimeks Tierleben*, Band Kriechtiere. Zürich: Neue Schweizer Bibliothek, 1981: 322-4
- 11 http://www.newsmaker.ch/upload/customers/swissmedic/Scan_Byetta.pdf

Synopsis

Natalizumab

UP. Masche

Natalizumab (Tysabri[®]) wird zur Behandlung bei schwerer schubförmiger multipler Sklerose (MS) empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Auf der Oberfläche von Leukozyten haften sogenannte *Integrine*. Es handelt sich um Adhäsionsmoleküle, die aus einer α - und einer β -Untereinheit bestehen und bei diversen zellulären Wechselwirkungen eine Rolle spielen, zum Beispiel wenn Immunzellen auf ihrem Weg von den Gefässen ins Zielgewebe die Endothelschranke passieren müssen.

Natalizumab ist ein rekombinanter, von murinen Myelomzellen produzierter monoklonaler Antikörper, der sich an die α_4 -Untereinheit von $\alpha_4\beta_1$ - und von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet, die mit Ausnahme der neutrophilen Granulozyten auf allen Leukozyten sitzen. Durch die Blockierung der α_4 -Integrine werden Immunzellen daran gehindert, aus dem Gefässsystem ins Gewebe abzuwandern (wobei das $\alpha_4\beta_1$ -Integrin an der Leukozytenmigration im ZNS, das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin an derjenigen im Dünndarm beteiligt ist); möglicherweise wird auch die direkte Aktivierung von T-Lymphozyten gebremst. Ferner scheint mit der Blockie-

rung des $\alpha_4\beta_1$ -Integrins die in der extrazellulären Matrix stattfindende Bindung an Liganden wie Fibronectin und Osteopontin gehemmt zu werden. Zwar sind die Einzelheiten noch nicht geklärt, doch wird angenommen, dass es diese Wirkmechanismen von Natalizumab sind, die zur Verlangsamung der Entzündungs- und Demyelinisierungsprozesse bei MS beitragen.¹⁻³

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe von Natalizumab werden nach 1 bis 2 Stunden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Antikörper werden in der Regel via Phagozytose abgebaut; bei Natalizumab sind die näheren Details jedoch nicht bekannt. Als Halbwertszeit werden 16 Tage angegeben. Die Elimination bei Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht untersucht.^{2,3}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Natalizumab bei MS ist in fünf placebo-kontrollierten Doppelblindstudien erprobt worden. Darunter sind drei kleinere, kürzer dauernde Studien: sie zeigten, dass Natalizumab das Auftreten neuer MS-typischer Läsionen im Gehirn signifikant reduzieren kann,^{4,5} aber – wenn es kurz nach Beginn eines MS-Schubs verabreicht wird – keinen Einfluss auf dessen Verlauf hat.⁶

Die zwei übrigen Untersuchungen, nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt, verkörpern die *Hauptstudien*. Sie befassten sich mit erwachsenen Patienten und Patientinnen mit schubförmig-remittierender MS, die im vorausgehenden Jahr mindestens einen Krankheitsschub erlitten hatten; MS-Kranke mit primärer oder sekundärer chronisch-progressiver Verlaufsform wurden nicht aufgenommen. Vom Behinderungsgrad her waren maximal 5 auf der von 0 bis 10 Punkte reichenden «Expanded disability status scale» (EDSS) erlaubt (5 Punkte entsprechen einer Gehstrecke von rund 200 m, die ohne Hilfe bewältigt werden kann). Natalizumab wurde in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Die Studiendauer wurde auf rund 2¼ Jahre veranschlagt. Im Verlauf der Studien analysierte man zwei verschiedene *primäre Endpunkte*: nach 1 Jahr die Häufigkeit der Krankheitsschübe und nach 2 Jahren die Anzahl der Behandelten, deren Behinderungsgrad auf der EDSS-Skala während mindestens 12 Wochen 1 oder mehr Punkte über dem Ausgangswert gelegen hatte (bei einem Ausgangswert von 0 bildeten 1,5 Punkte die Grenze).

In der ersten Studie (Kurzbezeichnung: AFFIRM, n=942) wurde Natalizumab als *Monotherapie* verabreicht. Unter Natalizumab betrug die Häufigkeit von Krankheitsschüben (nach 1 Jahr) 0,26 und der Prozentsatz der Personen, bei denen der Behinderungsgrad gestiegen war (nach 2 Jahren), 17%; unter Placebo waren es 0,81 bzw. 29%.⁷ Bei der zweiten Studie (Kurzbezeichnung: SENTINEL) wurde Natalizumab in einer *Kombinationstherapie* geprüft. 1171 MS-Kranke, die unter einer Therapie mit *Interferon beta-1a* (Avonex[®]) standen, erhielten zusätzlich Natalizumab oder Placebo. Mit der Kombination von Interferon plus Natalizumab erreichte die Häufigkeit von Krankheitsschüben (nach 1 Jahr) 0,38 und der Anteil derjenigen, bei denen sich der Behinderungsgrad erhöht hatte (nach 2 Jahren), 23%; in der nur mit Interferon behandelten Kontrollgruppe waren es 0,82 bzw. 29%.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die unter Natalizumab häufiger auftraten als unter Placebo, waren Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointesti-

nale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Gastroenteritis), Infekte (obere Luftwege, Harnwege), Gelenkschmerzen und periphere Ödeme. Auch *Überempfindlichkeitsreaktionen* (Urtikaria, Pruritus, Fieber, Rigor, Anaphylaxie) wurden beobachtet; sie lassen sich als Infusionsreaktionen ansehen oder mit der Entwicklung von Antikörpern gegen Natalizumab in Zusammenhang bringen. Etwa 6% der Behandelten weisen bleibend solche Antikörper auf, was vermutlich mit einer verringerten Wirksamkeit von Natalizumab einhergeht.^{2,3} Als direkte Folge des Wirkmechanismus steigt unter Natalizumab die Leukozytenzahl im Blut.

In der SENTINEL-Studie trat in der Gruppe, die Natalizumab und Beta-Interferon erhielt, bei 2 Personen eine *progressive multifokale Leukenzephalopathie* (PML) auf, woran eine der beiden starb. Ein weiterer PML-Fall wurde in einer anderen Studie diagnostiziert. Die PML, oft tödlich verlaufend, ist eine bekannte Komplikation bei zellulärer Immunsuppression (z.B. bei HIV-Infektion). Sie beruht auf einer Reaktivierung einer Infektion mit dem JC-Virus (John-Cunningham-Virus), das bei über 80% der Bevölkerung latent vorhanden ist. Die PML-Fälle unter Natalizumab waren Anlass, dass das Mittel vorübergehend zurückgezogen wurde. Ob Natalizumab allgemein das Risiko von opportunistischen Infekten erhöht, ist noch nicht klar.

Interaktionen

Eine Kombination mit immunmodulierenden Substanzen (Beta-Interferon, Glatiramer = Copaxone[®]) oder mit Immunsuppressiva erhöht vermutlich das Risiko opportunistischer Infekte (inkl. JC-Virus-Reaktivierung) und ist deshalb kontraindiziert.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Natalizumab (Tysabri[®]) steht als Infusionskonzentrat mit 300 mg zur Verfügung und wird monatlich einmal über eine 1-stündige Infusion verabreicht. Es ist zugelassen für die *Monotherapie* bei stark aktiver oder rasch fortschreitender schubförmig-remittierender MS und soll nur zum Einsatz kommen, wenn andere immunmodulierende Medikamente versagen oder nicht toleriert werden.

Die Behandlung bedarf fachkundiger neurologischer Aufsicht. Neu auftretende neurologische Symptome, die nicht zu einem MS-Schub passen, müssen sofort abgeklärt werden, um eine mögliche PML-Erkrankung auszuschliessen.

Natalizumab scheint gemäss Tierversuchen die Abortrate zu erhöhen und sollte in der Schwangerschaft nicht verwendet werden. Es wird anscheinend auch in die Muttermilch ausgeschieden, weshalb bei einer Behandlung mit Natalizumab vom Stillen abgeraten wird.

Natalizumab ist kassenpflichtig und kostet monatlich 2999.80 Franken. Andere MS-Basistherapeutika sind etwas billiger: für denselben Zeitraum kostet Interferon beta-1a als Avonex[®] (1-mal 30 µg/Woche i.m.) 1665.85 Franken, als Rebif[®] (3-mal 44 µg/Woche s.c.) 2245.25 Franken, Interferon beta-1b (Betaferon[®], 250 µg/2 Tage) 1673.40 Franken und Glatiramer (Copaxone[®], 20 mg/Tag) 1650.30 Franken.

Kommentar

Natalizumab lässt sich als ein potentes Basismedikament zur Behandlung der multiplen Sklerose einstufen. Dass es andert- halb- bis zweimal so teuer ist wie andere immunmodulierende Substanzen, ist keine Überraschung, wenn man die Entwicklungen bei den Arzneimittelpreisen verfolgt. Am meisten wird das Bild aber dadurch getrübt, dass Natalizumab im Verdacht

steht, mit der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie eine potentiell tödliche Nebenwirkung verursachen zu können – etwas, das auch bei Rituximab (MabThera[®]) diskutiert wird, einem anderen monoklonalen Antikörper, der das Immunsystem beeinflusst. Da erst verhältnismässig wenig Leute Natalizumab erhalten haben und noch keine Daten zu einer längeren, mehr als zwei Jahre dauernden Verabreichung vorliegen, lässt sich die Grössenordnung des PML-Risikos praktisch nicht abschätzen. So bleibt eine Behandlung mit Natalizumab, auch wenn in ein strenges Kontrollprogramm eingebunden, mit einer beträchtlichen Hypothek belastet.

Literatur

- 1 Keeley KA et al. Ann Pharmacother 2005; 39: 1833-43
- 2 Steiner MA, Choudhary K. J Pharm Soc Wis 2007 (March/April): 63-8
- 3 <http://www.pswi.org/professional/pharmaco/Natalizumab.pdf>
- 4 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-en6.pdf>
- 5 Tubridy N et al. Neurology 1999; 53: 466-72
- 6 Miller DH et al. N Engl J Med 2003; 348: 15-23
- 7 O'Connor PW et al. Neurology 2004; 62: 2038-43
- 8 Polman CH et al. N Engl J Med 2006; 354: 899-910
- 9 Rudick RA et al. N Engl J Med 2006; 354: 911-23

Korrigenda

Eisentherapie

In der Tabelle 1 der Nummer 17 des Jahrgangs 28/2006 (Seite 67) wird für Ferro sanol[®] fälschlicherweise angegeben, das Präparat enthalte 100 mg Eisen-Polymaltose-Komplex. Tatsächlich enthält Ferro sanol[®] aber 100 mg Eisenglycinsulfat pro Kapsel.

Aliskiren

In den Angaben zur Chemie und Pharmakologie von Aliskiren in Nummer 10 des aktuellen Jahrgangs (Seite 39) heisst es, die Medikamente, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, würden ihre blutdrucksenkende Wirkung immer über eine Verminderung der Angiotensin-II-Spiegel erreichen. Richtig muss es heissen, dass diese Medikamente alle die *Aktivität* von Angiotensin II reduzieren. (Die Angiotensin-Rezeptorblocker führen aber zu einer gesteigerten Bildung von Angiotensin II).

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.