

Jahrgang 23

Nummer 18/2001

Pegylierte Alpha-Interferone (P. Ritzmann)	69
Durch eine Bindung an Polyethylenglykole (PEG) wird erreicht, dass Interferone nur einmal wöchentlich injiziert werden müssen. Die Behandlung der Wahl einer chronischen Hepatitis C ist die Kombination von Interferonen mit Ribavirin.	
Tegaserod (E. Gysling)	71
Ein partieller Serotonin-Rezeptoragonist, der bei Reizdarmsyndrom die Darmmotilität anregt und mindestens vorübergehend die Bauchschmerzen lindern kann. Nur für Frauen mit Obstipation geeignet, bietet dieses Medikament nicht viel mehr als ein Placebo.	

Synopsis

Pegylierte Alpha-Interferone

P. Ritzmann

Alpha-Interferone werden zur Behandlung chronischer viraler Hepatitiden und verschiedener hämatologischer und solider Malignome eingesetzt. Neu wurden zwei *pegylierte* Alpha-Interferone für die Behandlung der chronischen Hepatitis C registriert, nämlich Peginterferon alpha-2a (PEG-IFN α 2a, Pegasys[®]) und Peginterferon alpha-2b (PEG-IFN α 2b, PegIntron[®]).

Chemie/Wirkungsmechanismus

Pegylierte Interferone sind Derivate der gentechnologisch hergestellten humanen Interferone alpha-2a (IFN α 2a, Roferon-A[®]) und alpha-2b (IFN α 2b, Intron A[®]). Letztere unterscheiden sich in ihrer Struktur lediglich durch einzelne Aminosäuren. Durch Verbindung mit Polyethylenglykolen (PEG, Polymere aus Ethylenoxid-Einheiten), die als biologisch inert gelten, entstehen Moleküle mit grösserer Masse. Bei den beiden Alpha-Peginterferonen wurden unterschiedliche PEG-Einheiten gewählt. PEG-IFN α 2a besitzt eine verzweigte und grössere PEG-Einheit (40'000 Dalton), PEG-IFN α 2b eine unverzweigte, kleinere Einheit (12'000 Dalton).

Der Wirkungsmechanismus der Interferone auf zellulärer Ebene ist komplex und nur teilweise verstanden. Unter anderem führen sie zu einer Aktivierung der viralen Abwehr.

Pharmakokinetik

Im Gegensatz zu den nicht-pegylierten Interferonen, die eine Eliminations-Halbwertszeit von 3 bis 8 Stunden haben und deshalb mehrmals wöchentlich injiziert werden müssen,¹ besitzen die Peginterferone einen Retardeffekt. Sie werden nach

subkutaner Injektion verzögert resorbiert: bei PEG-IFN α 2a werden maximale Plasmaspiegel nach 80 und bei PEG-IFN α 2b nach 20 Stunden erreicht. Nicht-pegylierte Interferone werden sowohl renal als auch hepatisch eliminiert, pegylierte Interferone dagegen vorwiegend hepatisch. Sie sind bei therapeutischer Anwendung über mehrere Tage hinaus im Blut messbar; die terminale Halbwertszeit beträgt 77 Stunden bei PEG-IFN α 2a, 40 Stunden bei PEG-IFN α 2b. Gezeigt wurde ausserdem, dass sich während langdauernder Anwendung bei chronischer Hepatitis C die Elimination weiter verlangsamt und damit das Risiko für unerwünschte Wirkungen zunimmt.²⁻⁴

Klinische Studien

Monotherapie der chronischen Hepatitis C

In einer Dosisfindungsstudie mit *PEG-IFN α 2a* wurde eine dosisabhängige Hemmung der Virusreplikation dokumentiert. Die maximale Wirksamkeit wurde dabei mit *einer* wöchentlichen Injektion von 180 μ g erreicht.⁵

In einer grösseren randomisierten Studie wurden 531 Personen mit einer histologisch gesicherten chronischen Hepatitis C mit PEG-IFN α 2a oder IFN α 2a behandelt. Alle hatten zuvor noch kein Interferon erhalten und hatten einen positiven HCV-RNA-Nachweis (mehr als 2000 Kopien/ml) und erhöhte Transaminasenwerte (ALT=GPT). IFN α 2a wurde 3mal wöchentlich verabreicht (6 Mio IU für 12 Wochen, gefolgt von 3 Mio IU für 36 Wochen), PEG-IFN α 2a einmal wöchentlich (180 μ g für 48 Wochen). Eine bis 24 Wochen nach Therapieende anhaltende Hemmung der Virusreplikation wurde mit PEG-IFN α 2a bei 39%, mit IFN α 2a nur bei 19% erreicht.⁶

In einer ähnlichen Studie wurden knapp 300 Kranke mit einer chronischen Hepatitis C und Zeichen einer *Leberzirrhose* oder fibrosierender Brückenbildung in der Leberbiopsie untersucht. Personen mit einer dekompensierten Zirrhose oder mit hämatologischen Veränderungen (z.B. Thrombozyten unter 75'000 pro mm³) wurden ausgeschlossen. Behandelt wurde nach dem Zufall mit einmal wöchentlich 90 oder 180 μ g PEG-IFN α 2a oder mit dreimal wöchentlich 3 Mio IU IFN α 2a. Unter dem Peginterferon ergab sich eine anhaltende Hemmung der Virus-

replikation bei 15% bzw. 30% der Behandelten, unter dem nicht-pegylierten Interferon nur bei 8%.⁷

PEG-IFN $\alpha 2b$ wurde in einer randomisierten Studie bei über 1200 Personen als initiale Monotherapie einer chronischen Hepatitis C untersucht. Verwendet wurden drei verschiedene Dosierungen (wöchentlich 0,5, 1,0 und 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Als Vergleichsbehandlung diente IFN $\alpha 2b$ (3mal wöchentlich 3 Mio IU). Eine anhaltende Hemmung der Virusreplikation wurde mit den beiden höheren Peginterferon-Dosierungen häufiger erreicht (in 25% bzw. 23%) als mit der kleinsten Dosis (18%) und als mit nicht-pegyliertem IFN $\alpha 2b$ (12%). Beim HCV-Genotyp 1 betragen die entsprechenden Erfolgsraten 14, 14, 10 und 6%. Bei den Genotypen 2 und 3 war sie erwartungsgemäss deutlich höher (47, 49, 35 und 28%).⁸

Kombination mit Ribavirin

Durch die Kombination von Alpha-Interferonen mit Ribavirin (Rebetol[®]) wird die Chance für eine anhaltende Hemmung der Virusreplikation erhöht. Die Kombinationstherapie gilt heute als erste Wahl, wenn eine chronische Hepatitis C behandelt werden soll.

In einer dreiarmligen randomisierten Studie wurden 1530 Personen mit einer vorher unbehandelten chronischen Hepatitis C für 48 Wochen behandelt. Sie erhielten *entweder* (1) IFN $\alpha 2b$ (3mal wöchentlich 3 Mio IU) plus Ribavirin (1000 bis 1200 mg/Tag) *oder* (2) PEG-IFN $\alpha 2b$ (wöchentlich 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) plus Ribavirin (800 mg/Tag) *oder* (3) PEG-IFN $\alpha 2b$ (wöchentlich 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ für 4 Wochen, gefolgt von wöchentlich 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) plus Ribavirin (1000 bis 1200 mg/Tag). In der Gruppe (2) war eine anhaltende Hemmung der Virusreplikation mit 54% etwas häufiger als in den beiden anderen Gruppen (je 47%). Der Unterschied kam durch eine höhere Erfolgsrate bei den mit dem HCV-Genotyp 1 Infizierten zustande (42% gegenüber 34% und 33%). Bei den Genotypen 2 und 3 betragen die Erfolgsraten in allen Gruppen etwa 80%. Aufgrund der Studienresultate bleibt die optimale Dosierung in der Kombinationstherapie von PEG-IFN $\alpha 2b$ und Ribavirin vorläufig unklar: Wäre die Dosis von 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PEG-IFN $\alpha 2b$ wie bei der Monotherapie der Dosis von 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ebenbürtig? Und wäre eine «normale» Ribavirin-Dosis (1000 bis 1200 mg/Tag) wirksamer?⁹

In einer ähnlichen Studie wurde PEG-IFN $\alpha 2a$ (wöchentlich 180 μg) als Monotherapie und in Kombination mit Ribavirin (1000 bis 1200 mg/Tag) mit nicht-pegyliertem IFN $\alpha 2b$ (3mal wöchentlich 3 Mio IU) plus Ribavirin verglichen. Die Ergebnisse sind bisher nur in Abstract-Form publiziert worden. Unter PEG-IFN $\alpha 2a$ plus Ribavirin wurde die Virusreplikation bei 56%, unter IFN $\alpha 2b$ plus Ribavirin bei 45% und unter Monotherapie bei 30% anhaltend gehemmt. Der Unterschied fand sich sowohl beim Genotyp 1 (46% gegenüber 37% und 21%) als auch bei den Genotypen 2 und 3 (76% gegenüber 61% und 45%).¹⁰

Andere Indikationen

Studien bei chronischer Hepatitis B sind noch nicht im Detail publiziert worden. Gemäss Kongress-Abstracts sollten sich auch bei dieser Indikation mit pegylierten Alpha-Interferonen höhere Ansprechraten erzielen lassen als mit den nicht-pegylierten Formen. In Fallserien wurde über den Einsatz von PEG-IFN $\alpha 2b$ zur Unterstützung einer antiretroviralen Therapie bei frischer HIV-Infektion und bei Nierenzellkarzinom berichtet. Eine randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie beim malignen Melanom läuft zur Zeit.

Unerwünschte Wirkungen

Eine Behandlung mit Alpha-Interferonen verursacht sehr häufig unerwünschte Wirkungen. Daran ändern auch die pegylierten Formen nichts. Eine Mehrheit der Behandelten leidet an grippeähnlichen Symptomen nach den Injektionen. Fieber, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen sprechen meistens auf Paracetamol an. Die Intensität der Beschwerden nimmt im Verlauf der Behandlung häufig ab. Schwieriger zu beeinflussen sind Müdigkeit, Schwäche, Appetitverminderung und Gewichtsverlust. Häufig sind auch Haarausfall, Juckreiz, Hautausschläge, Brechreiz, Durchfall und Bauchschmerzen sowie Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und Angst.¹

Bedeutende Nebenwirkungen treten gemäss einer neueren Übersicht bei 10% bis 17% aller Behandelten auf.¹¹ Sie betreffen hauptsächlich die *Psyche*, das *Immunsystem* und die *Blutbildung*.¹² Depressionen unterschiedlicher Ausprägung werden in 14 bis 39% der Behandlungen beobachtet und sind einer der wichtigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch. Suizide, Delirien und andere psychotische Störungen wurden beschrieben, sind allerdings selten. Auch Ribavirin kann psychiatrische Probleme verursachen. In den kontrollierten Studien waren psychiatrische Störungen unter der Kombinationsbehandlung tendenziell häufiger als unter Interferon allein. Weniger gut bekannt, aber ebenfalls relativ häufig sind Autoimmunerkrankungen, besonders die Autoimmunthyreoiditis. Bei je etwa 3% der Behandelten kommt es in diesem Zusammenhang zu einer Hyper- bzw. zu einer Hypothyreose. Auch andere Autoimmunerkrankungen werden mit Interferon-Behandlungen in Verbindung gebracht, sie sind aber seltener (Diabetes mellitus, Lupus-Syndrom, Myasthenie, hämolytische Anämie u.a.). Vorbestehende Autoimmunerkrankungen können sich unter Interferon verschlechtern. Eine Autoimmun-Hepatitis stellt eine Kontraindikation für die Interferon-Behandlung dar.

Alle Blutzellen nehmen unter einer Interferon-Behandlung fast regelmässig ab. Neutropenien oder Thrombozytopenien werden bei 10% bis 50% beobachtet und bedingen eine Reduktion der Dosis. Hämolytische Anämien kommen vor allem unter kombinierter Behandlung mit Interferon und Ribavirin vor. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen wie interstitielle Pneumonien, Proteinurie und nephrotisches Syndrom, Herzrhythmusstörungen (Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Block) und kardiale Ischämien sind seltener.

Die unerwünschten Wirkungen der Peginterferone sind weitgehend mit denjenigen der nicht-pegylierten Interferone identisch.³ Lokale Reaktionen an der Einstichstelle und Blutbildveränderungen waren jedoch in den Studien unter Peginterferonen häufiger als unter den Vergleichsmedikamenten.

Alle Alpha-Interferone sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. In Versuchen an Primaten wurde eine Zunahme von Aborten beobachtet. Ob Alpha-Interferone in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt; von einer Anwendung bei stillenden Müttern wird jedoch abgeraten.

Interaktionen

Über das Interaktionspotential der pegylierten Alpha-Interferone ist nur wenig bekannt. Gemäss Angaben der Herstellerfirmen muss wie bei nicht-pegylierten Formen eine Hemmung des Zytochrom-Isoenzym CYP1A2 angenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung müssen deshalb die Theophyllin-Plasmaspiegel überwacht werden. Eine Beeinflussung anderer Zytochrome ist nicht bekannt. Gewarnt wird vor der Kombina-

tion mit Medikamenten, die toxische Auswirkungen an Nervensystem, Blutbildung und Herz haben können.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Peginterferon alpha-2a (Pegasys[®]) ist als Ampullen zu 135 µg und 180 µg erhältlich, Peginterferon alpha-2b (PegIntron[®]) als Ampullen zu 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg und 150 µg. Die Peginterferone sind kassenzulässig. Beide Medikamente werden bei der chronischen Hepatitis C üblicherweise für 48 Wochen einmal wöchentlich subkutan verabreicht, PEG-IFN α2a in den meisten Fällen in einer Dosis von 180 µg, PEG-IFN α2b als Monotherapie in einer Dosis von 1,0 µg/kg, in Kombination mit Ribavirin in der höheren Dosis von 1,5 µg/kg. Laborkontrollen sollen vor Therapiebeginn, nach zwei und vier Wochen und danach alle 4 Wochen durchgeführt werden. Bei Neutropenie oder Thrombozytopenie muss die Dosis reduziert werden.

Mit den genannten Dosen kostet die 48wöchige Behandlung einer chronischen Hepatitis C rund CHF 23'500 (PEG-IFN α2a) bzw. CHF 15'500 bis 22'900 (PEG-IFN α2b). Nicht-pegylierte Alpha-Interferone in üblicher Dosierung (wöchentlich 3mal 3 Mio IU) kosten etwa ein Drittel davon (um CHF 6'500). Bei der Kombination mit Ribavirin kommen die Kosten dieses Medikamentes noch hinzu (CHF 14'000 bis 16'750 zusätzlich). Auch die Kosten der aufwändigen Laborkontrollen sind nicht zu vernachlässigen.

Kommentar

Mit der «Pegylierung» wurde eine Methode entwickelt, die die Pharmakokinetik von therapeutisch eingesetzten Peptiden und Proteinen entscheidend verbessern kann. Wie bei der chronischen Hepatitis C beispielhaft gezeigt werden konnte, führt dies im Fall der Alpha-Interferone zu einer Verbesserung ihrer klinischen Wirksamkeit und dies bei einer Reduktion der Injektionszahl scheint die Behandlung aber keineswegs besser verträglich, wie das gewisse Texte der Herstellerfirmen suggerieren. Im Gegenteil: hämatologische Veränderungen sind sogar signifikant häufiger und die Dosis muss häufiger angepasst werden.

Die pegylierten Alpha-Interferone stellen zweifellos einen Fortschritt dar. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass der natürliche Verlauf einer HCV-Infektion und damit der Stellenwert der Therapie immer noch unklar sind. Als Behandlung der Wahl bei chronischer Hepatitis gilt die Kombination der Interferone mit Ribavirin. Bei den HCV-Genotypen 2 und 3, die besser auf die Behandlung ansprechen, kann in Analogie zu den nicht-pegylierten Interferonen die Therapiedauer möglicherweise auf 24 Wochen verkürzt werden. Noch unklar ist, wie lange bei fehlendem Therapieansprechen weiter behandelt werden soll.

Literatur

- 1 Flückiger A. pharma-kritik 1996; 18: 37-40
- 2 Harris JM et al. Clin Pharmacokin 2001; 40: 539-51
- 3 Perry AM, Jarvis B. Drugs 2001; 61: 2263-88
- 4 Glue P et al. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 556-67
- 5 Reddy KR et al. Hepatology 2001; 33: 433-8
- 6 Zeuzem S et al. N Engl J Med 2000; 343: 1666-72
- 7 Heathcote EJ et al. N Engl J Med 2000; 343: 1673-80
- 8 Lindsay KL et al. Hepatology 2001; 34: 395-403
- 9 Manns MP et al. Lancet 2001; 358: 958-65
- 10 <http://www.natap.org/2001/ddw/pegylated052301.htm>
- 11 Gervais A et al. Drug Saf 2001; 24: 375-84
- 12 Gysling E. pharma-kritik 2001; 23: 15-6

Synopsis

Tegaserod

E. Gysling

Tegaserod (Zelmac[®]) wird zur symptomatischen Behandlung von Frauen «mit Bauchschmerzen und Obstipation im Rahmen eines Reizdarmsyndroms» empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Tegaserod ist ein Aminoguanidinindol, in seiner Struktur mit Serotonin verwandt, und wirkt als partieller Serotonin-Rezeptoragonist. Die Substanz bindet sich mit hoher Affinität an 5-HT₄-Rezeptoren und stimuliert so die Freisetzung von Neurotransmittern und den peristaltischen Reflex. Tegaserod verstärkt die motorische Aktivität im ganzen Magen-Darmtrakt und führt so namentlich zu einer Transitbeschleunigung.¹

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme erreicht Tegaserod in 1 bis 2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt nur 11%; wird das Mittel mit dem Essen eingenommen, so sinkt die Bioverfügbarkeit nochmals um etwa die Hälfte. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 11 Stunden. Das Medikament wird präsystemisch im Magen hydrolysiert. Darauf folgen weitere metabolische Schritte, die zum Hauptmetaboliten, einem Glukuronid ohne nennenswerte Aktivität, führen. Ein anderer Stoffwechselweg führt direkt zur Glukuronidbildung. Eine reduzierte Nierenfunktion hat keine Auswirkungen auf die Kinetik; eine mässig eingeschränkte Leberfunktion führt aber zu erhöhten Plasmaspiegeln.¹

Klinische Studien

Bei der Beurteilung von Studien beim Reizdarmsyndrom sind vorab zwei Überlegungen zu erwähnen.

Das Reizdarmsyndrom (früher meistens als «Colon irritabile», heute auch als «irritable bowel syndrome» bezeichnet) ist keine einheitliche Erkrankung. Neben den Bauchschmerzen und Blähungen spielt die Defäkationsfrequenz eine wichtige Rolle. Etwa 25% der Betroffenen haben vorwiegend *Durchfall*, etwa 30% wechselnd *Durchfall und Verstopfung* und etwa 45% vorwiegend *Verstopfung*.² Eine internationale Gruppe hat diagnostische Kriterien ausgearbeitet, siehe Tabelle 1.

Das Reizdarmsyndrom kann sehr gut *auf Placebo ansprechen* – in verschiedenen Studien besserten sich bei 50% oder mehr der mit Placebo Behandelten die Beschwerden in dem Ausmass, dass sie die diagnostischen Kriterien nicht mehr erfüllten.

In zwei Dosisfindungsstudien, in denen total 670 vorwiegend obstipierte Personen mit Reizdarmsyndrom behandelt wurden, konnte mit Tegaserod-Tagesdosen von 4 bzw. 12 mg eine Besserung der Magen-Darmsymptome erreicht werden.¹

Deshalb wurden in den folgenden vier grösseren Doppelblindstudien Tagesdosen von 4 mg oder 12 mg verwendet. An diesen Studien waren rund 4000 Personen mit einem «Reizdarmsyndrom mit Obstipation» beteiligt. Der Behandlungserfolg wurde anhand einer subjektiven *Gesamtbeurteilung der Symptombesserung* sowie der individuellen Symptome gemessen. Bisher wurde erst eine dieser Studien in den Einzelheiten veröffentlicht.

Tabelle 1: Reizdarmsyndrom: diagnostische Kriterien («Rom-Kriterien»)

- Während 3 Monaten anhaltende oder rezidivierende Bauchschmerzen, die bei Stuhlgang abnehmen *oder* die mit einer veränderten Stuhlkonsistenz *oder* mit einer veränderten Stuhlfrequenz verbunden sind
- Zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
 - Abnorme Defäkationsfrequenz (mehr als 3mal pro Tag oder weniger als 3mal pro Woche)
 - Abnorme Stuhlform
 - Abnorme Stuhlpassage (übermässige Anstrengung, plötzlicher Stuhldrang, unvollständige Entleerung)
 - Schleim im Stuhl
 - Abdominale Blähungen

Nach Abschluss der ersten Studie (B351) erwies es sich, dass sich gemäss den ursprünglichen Beurteilungskriterien keine signifikante Wirkung von Tegaserod zeigen liess.¹ Daraufhin wurden die Beurteilungskriterien modifiziert, so dass auch eine teilweise, aber ständige Besserung als Behandlungserfolg gewertet werden konnte. Auch die Studienprotokolle der bereits begonnenen Studien wurden so geändert. Für die Studie B351 konnte mit den post hoc veränderten Kriterien wenigstens zeitweise eine signifikante Wirksamkeit von Tegaserod errechnet werden.

In der Studie B301 wurden während 12 Wochen 881 Personen (83% Frauen) mit Tegaserod (entweder 2mal 2 mg oder 2 mal 6 mg täglich) oder mit Placebo behandelt. Unter Tegaserod nahmen die Reizdarmsymptome bereits nach 1 Woche deutlicher ab als unter Placebo. Am Ende der Studie konnten (gemäss den modifizierten Kriterien) 50% der mit der höheren Tegaseroddosis und 37% der mit Placebo Behandelten als «Responder» bezeichnet werden.³ In der ähnlich grossen Studie B307 ergab sich jedoch kein nennenswerter Unterschied zwischen Tegaserod und Placebo.¹ Für die vergleichsweise wenigen männlichen Teilnehmer dieser Studien ergab sich kein signifikanter Effekt.

In die bisher grösste Studie B358 wurden gemäss Angaben der Herstellerfirma 1519 Frauen mit Reizdarmsyndrom und Obstipation aufgenommen. Während 12 Wochen wurde die höhere Tegaserod-Dosis (2mal täglich 6 mg) mit Placebo verglichen, wobei die Patientinnen ihre subjektive Beurteilung regelmässig über die Telefontastatur eingaben. Gemäss der Gesamtbeurteilung sprachen im Laufe der Studie 45 bis 55% der Frauen auf Placebo und um 60% auf Tegaserod an. Es mussten also etwa 10 Frauen mit Tegaserod behandelt werden, damit *eine* davon mehr Nutzen als von einer Placebotherapie hatte. Bezüglich Schmerzen und Blähungen war die aktive Substanz besonders in den ersten 6 Wochen der Studie dem Placebo überlegen, später fand sich kein signifikanter Unterschied mehr. Frequenz und Konsistenz des Stuhles wurden dagegen während der ganzen Studie von Tegaserod im Durchschnitt besser beeinflusst.

Unerwünschte Wirkungen

In den 12 Wochen dauernden klinischen Studien berichteten etwa 12% der aktiv Behandelten über *Durchfall*, rund doppelt so viele wie in der Placebogruppe. Bei etwa 2% wurde Tegaserod wegen Durchfall abgesetzt. Andere unerwünschte Symptome waren praktisch gleich häufig unter Placebo wie unter Tegaserod. Gemäss den Daten, die 2001 der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) vorlagen, wurden unter Tegaserod 8 Fälle von Ovarialzysten (Placebo: 1 Fall), 8 Synkopen (Placebo: 1) und 5 Cholezystektomien (Placebo: 1) beobachtet.⁴ In allen diesen Fällen

wurde jedoch ein Zusammenhang mit dem Medikament als unwahrscheinlich bezeichnet.

Nach bisherigem Wissen ist nicht mit relevanten *Interaktionen* mit anderen Medikamenten zu rechnen.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Tegaserod (Zelmac[®]) ist als Tabletten zu 6 mg erhältlich; das Präparat ist bisher nicht kassenzulässig. Frauen mit Reizdarmsyndrom und Obstipation können für höchstens 12 Wochen zweimal täglich (morgens und abends vor den Mahlzeiten) eine Tablette einnehmen. Tritt innerhalb von 4 Wochen keine nennenswerte Besserung der Symptome ein, wird Tegaserod besser wieder abgesetzt. Schwangere und stillende Frauen, Männer sowie Kinder sollten kein Tegaserod einnehmen. Wenn zweimal die kleinere und einmal die grössere Packung verschrieben wird, kostet eine Behandlung während knapp 12 Wochen 283 Franken.

Kommentar

Vor vielen Jahren kam ein pharma-kritik-Text zum Schluss, der Nutzen von Medikamenten bei Reizdarmsyndrom sei gering. Allenfalls lohne sich ein Versuch mit einem Flohsamenpräparat (Plantago, z.B. Metamucil[®]).⁵ Eine aktuelle Guideline der britischen Gesellschaft für Gastroenterologie bestätigt diese Beurteilung: Besonders bei Personen mit Obstipation, Bauchschmerzen und Blähungen stelle ein Plantagopräparat eine «nützliche Alternative» zu Kleie dar. Obwohl verschiedene andere Medikamente gebraucht würden, könnte keines empfohlen werden.⁶ Hat sich daran mit der Einführung von Tegaserod etwas geändert? Tegaserod hat offensichtlich eine gewisse abführende Wirkung. Wie oben beschrieben, ergibt die Substanz aber gesamthaft gegenüber dem Placebo einen «therapeutischen Gewinn» von nur etwa 10%. Bauchschmerzen und Blähungen werden von Tegaserod langfristig nicht sicher besser gelindert als von Placebo. Ob sich dieser Nutzen als praktisch relevant bezeichnen lässt? Die amerikanische Arzneimittelbehörde hat sich jedenfalls bisher noch nicht davon überzeugen lassen; auch in der EU ist das Medikament noch nicht zugelassen.

Literatur

- 1 Baker DE. Rev Gastroenterol Disord 2001; 1: 187-98
- 2 Camilleri M. in: Dale DC, Federman DG (eds). Scientific American Medicine. New York: Healthon/WebMD, 2002; 4: XXIV,4-5
- 3 Müller-Lissner SA et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1655-66
- 4 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3627s1_9_joseph.PPT
- 5 Schmidt J. pharma-kritik 1983; 5: 89-92
- 6 Jones J et al. Gut 2000; 47 (Suppl II): 1-19

Diese Nummer wurde am 12. April 2002 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.