

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“

Myopathien bzw. Leberreaktionen
unter Ezetimib (Ezetrol®)

Zu den Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ, www.akdae.de) gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die AkdÄ möchte Sie regelmäßig über aktuelle Themen aus der Arbeit ihres UAW-Ausschusses informieren und hofft, Ihnen damit wertvolle Hinweise für den Praxisalltag geben zu können.

Bei Ezetimib (Ezetrol®) handelt es sich um einen Hemmstoff der Cholesterin-Resorption. Es ist zugelassen als Monotherapie zusätzlich zu einer lipidsenkenden Diät bei der primären Hypercholesterinämie und der homozygoten Sitosterinämie. Für die Therapie der monozygoten familiären Hypercholesterinämie muss Ezetimib mit einem Cholesterin-Synthese-Hemmer (HMG-CoA-Reductase-Hemmer, „Statin“) kombiniert werden. Eine Senkung der Cholesterin-Serumkonzentration durch Ezetimib zeigte sich in mehreren Studien (z. B. 1–4). Dagegen liegen Daten zur Beeinflussung der Atherosklerose-Progression sowie klinisch relevanter Zielparameter wie Morbidität und Mortalität nicht vor.

Der Sicherheit der Therapie mit Ezetimib kommt vor diesem Hintergrund hohe Bedeutung zu. Im Rahmen der UAW-Spontanerfassung (auch von Verdachtsfällen) liegen der AkdÄ derzeit 15 Berichte, die sich auf eine Myopathie unter Ezetimib beziehen, vor. In fünf Fällen wurde nur eine „Myalgie“ genannt, in vier Fällen eine CK-Erhöpfung und in sechs weiteren Fällen CK-Erhöpfung plus Myalgie und/oder Myopathie. In den meisten Fällen (zehn von 15) wurde gleichzeitig mit einem Statin behandelt. Dabei war von einzelnen Patienten eine Statintherapie ohne Ezetimib zuvor bzw. nach dem Absetzen gut vertragen worden. Klinische Symptome bzw. CK-Erhöpfungen traten oft erst nach einigen Wochen der Ezetimib-Behandlung auf.

Außerdem gingen 15 Meldungen über Leberreaktionen ein. In fünf Fällen wurde eine „Hepatitis“ genannt, bei den an-

deren wurde über einen Anstieg der Gamma-GT- bzw. Transaminasen-Serumaktivität berichtet. Bei drei dieser 15 Patienten wurde auch eine CK-Erhöpfung bzw. Myalgie beobachtet. Diese drei Fälle sind in den oben genannten 15 Fällen von „Myopathie“ enthalten.

Ezetimib wurde in allen Fällen abgesetzt. Bleibende Folgen wurden bislang nicht bekannt.

Eine signifikant erhöhte Häufigkeit der genannten UAW im Vergleich zu Statin allein bzw. Placebo war in den Studien mit Ezetimib (z. B. 1–5) nicht aufgefallen. Allerdings waren diese Sicherheitsparameter nicht die primären Zielgrößen. Bei Kombinationstherapie mit Statinen wurden freilich Transaminasenanstiege viermal häufiger als unter Statinen allein beobachtet (6). In der Fachinformation wird auf Leberschäden, Myopathien und Trans-

aminasenanstiege nicht eindeutig hingewiesen.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

- Ballantyne CM et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
- Davidson MH et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
- Sudhop T et al.: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948.
- Gagné C et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469–2475.
- Kosoglu T et al.: Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 309–319.
- Fricke U, Schwabe U: Neue Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York: 24–87.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: 02 21/40 04-5 39, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

Änderung der Richtlinien

über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
(BUB-Richtlinien)

vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 beschlossen, die Anlage A der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BANz. 2004) wie folgt zu ergänzen:

„10. Genotypische HIV-Resistenztestung

Genotypische HIV-Resistenztestung bei HIV-Infizierten, wenn unter einer ausrei-

chend langen und zuverlässigen Einnahme einer antiretroviralen Medikamentenkombination entsprechend dem Therapiestandard aktueller Behandlungsleit-

linien (mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen, in der Regel einschließlich eines Protease-Hemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers)

– jeweils durch eine Kontrollmessung der Viruslast bestätigt –

a) die Viruslast innerhalb von vier bis sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze zu senken ist

oder

b) ein erneuter, klinisch relevanter Anstieg der Viruslast auf mindestens das Dreifache des niedrigsten, unter der Therapie erreichten Viruslast-Niveaus festgestellt wurde

oder

c) ein Abfall der Viruslast bei zuvor klinisch relevant erhöhtem Viruslast-Niveau um weniger als 90 Prozent des Ausgangswertes nach acht Wochen festgestellt wurde

und

d) deshalb eine Therapieumstellung notwendig wird und beabsichtigt ist.

Es können nur solche genotypischen HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden. Die Interpretation der Testergebnisse und gegebenenfalls die weitere Therapieplanung sollen unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden.

Eine labortechnische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von circa 1 000 Kopien/ml.“

Die vorstehende Änderung der Anlage A der BUB-Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 1. 12. 2003

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Erläuterung der KBV: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses ist am 23. März 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am Folgetag in Kraft gesetzt worden. □

Symposium Gewebeverwendung und Transplantationsmedizin – Bestandsaufnahme und Perspektiven –

veranstaltet vom Wissenschaftlichen Beirat und der Ständigen Kommission
Organtransplantation der Bundesärztekammer
am 26. und 27. April 2004 in Berlin

**Montag,
26. April,
ab 10 Uhr,
ganztags:**

Begrüßung durch den Gastgeber (Prof. Dr. R. Hetzer, Berlin)
Eröffnung durch den Präsidenten der Bundesärztekammer (Prof. Dr. Dr. J.-D. Hoppe, Köln)
Einführung in das Thema aus medizinischer und rechtlicher Sicht (Prof. Dr. Dr. P. C. Scriba/Prof. Dr. Dr. H.-L. Schreiber)

Rahmenbedingungen der Gewebegewinnung und -verwendung: Die Richtlinie der Europäischen Union zu Qualität und Sicherheit von Zellen und Geweben – Ihre Entstehung und ihre Bedeutung für die Transplantationsmedizin in Deutschland (Dr. P. Liese MdEP, Brüssel/Meschede) • Das künftige deutsche Recht, insbesondere die Umsetzung der EU-Richtlinie „Zellen und Gewebe“ (MinDir Prof. Dr. S. Winter, BMGS Bonn/Berlin)

Praxis und Perspektiven der Gewebegewinnung und -verwendung (Moderation: Prof. Dr. Dr. P. C. Scriba/Prof. Dr. Dr. H.-L. Schreiber) • Hornhaut-Transplantation (Prof. Dr. G. Duncker, Halle) • Transplantation von Knochen und Knorpel (Prof. Dr. B. D. Katthagen, Dortmund) • Leber-, Haut- und Endothelzellen in der medizinischen Anwendung (Prof. Dr. P. Neuhaus, Berlin) • Herzklappen- und Gefäßersatz (Prof. Dr. R. Hetzer, Berlin) • Kommentar – Anforderungen an das künftige Recht (Prof. Dr. H. Lilie, Halle) • Zell-Implantation zur Parkinson-Therapie (Prof. Dr. V. Tronnier, Heidelberg) • Zelltherapie am Beispiel der Leber (Prof. Dr. M. Manns, Hannover) • Insel-Transplantation (Prof. Dr. R. G. Bretzel, Gießen) • Verwendung von Stammzellen (Prof. Dr. U. Martin, Hannover) • Statement zur Einordnung hämatopoetischer Stammzellen (Prof. Dr. G. Ehninger, Dresden) • Kommentar – Anforderungen an das künftige Recht (Prof. Dr. W. Heun, Göttingen) • Gewebeverwendung zu wissenschaftlichen Zwecken in der Pathologie (Prof. Dr. H. Höfler, München) • Nutzbarkeit von Biobanken für die Gewebegewinnung und -verwendung (Dr. W. Rüdinger, Mannheim)

**Dienstag,
27. April,
9 bis 13 Uhr:**

Ethische und rechtliche Fragen der Gewebegewinnung und -verwendung: • Gegenwärtige und zukünftige Rahmenbedingungen nach deutschem Recht – AMG, MPG, StZG, TPG, Ärztliches Berufsrecht (Prof. Dr. J. Taupitz, Mannheim) • Ethische

Anforderungen an die Gewebespende und -verteilung (Frau Prof. Dr. B. Schöne-Seifert, Münster) • Formen der Einwilligung zur Verwendung von menschlichen Geweben und Zellen in der medizinischen Forschung (Prof. Dr. U. Wiesing, Tübingen) • Gemeinwohlorientierung der Gewebespende – Unentgeltlichkeit und benefit sharing (Frau Dr. I. Schneider, Hamburg) • Abgrenzung Transplantation vs. Gewebeübertragung – notwendige Rechtsänderungen? (Frau U. Riedel, Mitglied der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages, Berlin) • Institutionelle Fragen aus Sicht der Stiftung Eurotransplant (Dr. B. Cohen, Leiden/NL) • Perspektiven der Gewebegewinnung und -verwendung in Deutschland (Prof. Dr. M. Molzahn, Neuisenburg) • Schlussworte (Prof. Dr. Dr. H.-L. Schreiber/Prof. Dr. Dr. P. C. Scriba)

Eine Teilnahme ist nur nach Voranmeldung bis zum 15. April und im Rahmen verfügbarer Plätze möglich.

Tagungsort: Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, **Korrespondenz und Veranstaltungsprogramm:** Bundesärztekammer, Dezernat VI, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 61, Fax: 02 21/40 04-3 86, E-Mail: dezernat6@baek.de, Internet: www.bundesaerztekammer.de □