

Cisaprid zurückgezogen

Gibt es eine Alternative für den Hausarzt?

BASEL – Das Prokinetikum Cisaprid ist bereits vor Jahren in einigen Ländern wegen unerwünschter kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen worden. In der Schweiz wird es Ende 2004 zurückgezogen und steht danach nur noch für spezielle Indikationen zur Verfügung. Welche Alternativen jetzt zur Verfügung stehen, wollten wir von zwei Experten wissen.

Medical Tribune: Warum wird Cisaprid Ende 2004 vom Markt genommen?

Prof. Beglinger: Es wird ja schon gar nicht mehr verkauft, weil die Leute Angst vor den Nebenwirkungen haben. Die einzigen, die sich noch für Cisaprid einsetzen, sind die Pädiater – die keine Probleme damit haben. Ich glaube, das Hauptproblem ist ganz einfach: Wenn Sie es als Monotherapie verabreichen, gibt es keine Schwierigkeiten. Wenn Sie es mit anderen Medikamenten kombinieren, können Sie durch Interaktionen grosse Schwierigkeiten bekommen, bis hin zu schweren Zwischenfällen wie Torsade de Point oder Tachykardien.

Wie viele Zwischenfälle haben sich in der Schweiz ereignet?

Prof. Beglinger: Das ist mir nicht bekannt.

Durch welche anderen Substanzen könnte Cisaprid ersetzt werden?

Prof. Beglinger: Zur Zeit eigentlich mit gar nichts. Cisaprid ist ein

gemischter 5HT₃-Antagonist/ 5HT₄-Agonist. Es wirkt auf zwei verschiedene Rezeptoren. Eine andere Substanz, die auf beide Rezeptoren wirkt, gibt es in diesem Sinne nicht. Es gibt aber Substanzen, die nur auf den 5HT₄-Rezeptor wirken: Tegaserod ist ein 5HT₄-Rezeptor-Agonist. Es



Interview mit Professor Dr. Christoph Beglinger, Leiter Abt. für Gastroenterologie, Universitätsspital Basel

wurde aber von der Firma als Reizdarmmedikament entwickelt und nicht als Prokinetikum. Meiner Meinung nach ist Tegaserod aber ein ausgezeichnetes Prokinetikum. Wir haben zwei Arbeiten dazu gemacht und darin zeigen können, dass sowohl die Magenentleerung als auch Dünn- und Dickdarmtransit markant beschleunigt werden. Tegaserod wurde aber bisher durch die



Firma als Reizdarmmedikament positioniert.

Gibt es andere Prokinetika, die eingesetzt werden könnten?

Prof. Beglinger: Es gibt keine vernünftigen Prokinetika. Das war auch

der Grund, weshalb Cisaprid trotz dieser Nebenwirkungen solange auf dem Markt geblieben ist.

Könnte es auch beim Tegaserod noch unangenehme Überraschungen geben?

Prof. Beglinger: Das glaube ich nicht, weil Tegaserod seit längerem an vielen Tausenden von Patientinnen eingesetzt worden ist, sodass man mit negativen Überraschungen nicht mehr rechnen muss. Wegen der negativen Erfahrungen mit Cisaprid hat Novartis schon sehr früh in der Entwicklung auf kardiale Nebenwirkungen geachtet und die Substanz in dieser Hinsicht kontrolliert. Dazu gibt es ausgedehnte Untersuchungen. Schon bei der Registrierung wurde umfangreiches Datenmaterial vorgelegt. Von dieser Seite her kann man guten Gewissens sagen, dass es keine kardialen Nebenwirkungen geben wird. Die Substanz ist sehr gut dokumentiert.

Unseres Wissens soll es in Zukunft für gewisse Indikationen Sonderzulassungen für Cisaprid geben...

Prof. Beglinger: Ich glaube, das trifft auf den pädiatrischen Bereich zu. Die Pädiater haben keine anderen Möglichkeiten, Störungen der Motilität im oberen Magendarmtrakt zu behandeln. Tegaserod ist im pädiatrischen Bereich noch nicht ausreichend untersucht worden. Raoul Furlano vom Kinderspital in Basel hat Kinder, die unter schwerer Verstopfung litten, mit Tegaserod

behandelt und gute Erfahrungen damit gemacht. Aber die Indikation für den pädiatrischen Bereich ist noch nicht vorhanden. Andere Indikationen für Cisaprid wären die diabetische Gastropathie; wichtig ist hier, dass Interaktionen mit anderen Medikamenten vermieden werden.

Was raten Sie dem Hausarzt?

Prof. Beglinger: Eine generelle Empfehlung kann ich nicht geben, es hängt sehr stark davon ab, welche Indikation im Vordergrund steht und warum er Prepulsid® eingesetzt hatte. Nehmen wir einen Patienten mit einer gestörten Magenentleerung: Geht man nach den zugelassenen Indikationen, dann wird man als erstes Metoclopramid versuchen müssen. Wenn Metoclopramid nicht wirkt, würde ich nicht zögern, Tegaserod (Zelmac®) einzusetzen, weil es wahrscheinlich wirksamer ist als Metoclopramid. Nur ist die Indikation noch nicht vorhanden, Tegaserod ist in der Schweiz nur für Frauen zugelassen und von der Seite her hat es keine grosse Akzeptanz gefunden. Bei Medikamenten mit solchen Einschränkungen sind die Ärzte sehr schnell verunsichert. Das wichtigste für Novartis wäre aus meiner Sicht, endlich die Zulassung für Männer zu bekommen. Für mich ist klar, dass Zelmac® ein Prokinetikum ist, die prokinetische Achse hätte viel stärker verfolgt werden sollen.

Tegaserod ohne kardiale Problematik

Medical Tribune: Was ist der Grund, dass Cisaprid vom Markt zurückgezogen wurde?

Prof. Michetti: Das Medikament kann lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien vom Typ Torsade de Point provozieren. Im EKG wurde eine Verlängerung der QT-Zeit als auslösender Faktor dokumentiert. In einer im JAMA veröffentlichten Studie wurden 341 Fälle von Arrhythmie beschrieben, mit 80 Todesfällen.

Welche anderen Medikamente mit prokinetischem Effekt auf den oberen Gastrointestinaltrakt springen jetzt in die Bresche?

Prof. Michetti: Es gibt einige: Metoclopramid, Domperidon, aber auch Erythromycin oder Tegaserod. Je nach Pathologie und Patientensituation muss man seine Wahl treffen.

Welche Nebenwirkungen haben die am häufigsten zur Stimulation des oberen Intestinaltraktes verwendeten Substanzen?



Interview mit Professor Dr. Pierre Michetti, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, CHUV, Lausanne

Prof. Michetti: Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und kann selten einmal ein extrapyramidales Syndrom, ähnlich dem Parkinsonismus, auslösen. Hinzu kommt, wie bei Domperidon und Erythromycin auch, das Problem der Tachyphylaxie.

Ist Tegaserod eine gute Alternative?

Prof. Michetti: Für den unteren Intestinaltrakt ist die Wirksamkeit

von Tegaserod gut belegt. Man könnte annehmen, dass es auf den oberen Magendarm-Abschnitt ebenso gut wirkt. Ausser einer Studie aus Basel gibt es hierzu meines Wissens jedoch keine direkten Untersuchungen. Ich habe Tegaserod schon verschiedentlich bei Störungen des oberen Magendarmkanals eingesetzt, muss allerdings bestätigen, dass es, bei vorgängig normaler Motilität im unteren Darmtrakt, eine Diarrhoe auslösen kann. Zudem wird es von den Krankenkassen nur bei Frauen übernommen.

Ist unter Tegaserod allenfalls dieselbe kardiale Problematik zu erwarten, wie mit Cisaprid?

Prof. Michetti: Kaum, denn die beim Cisaprid gefundene Verlängerung der QT-Strecke ist bei Tegaserod nicht festzustellen.

Gekürzte Fachinformation

Z: Tegaserod; Tabletten zu 6 mg. I: Symptomatische Behandlung von Frauen mit Bauchschmerzen und Obstipation im Rahmen eines Reizdarmsyndroms unter Ausschluss organisch bedingter Symptome. D: 2 x 6 mg täglich während max. 12 Wochen. Bei unbefriedigendem Ansprechen Behandlung nach 4 Wochen abbrechen. KI: Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. VM: Diarrhöe und/oder Patientinnen mit rezidivierender Diarrhöe im Rahmen des Reizdarmsyndroms. Schwere Leberfunktionsstörungen und schwere Niereninsuffizienz. Patientinnen, bei denen sich eine Verstärkung der GI-Motilität negativ auswirken könnte. Schwangerschaftskategorie B, Stillzeit. UW: Diarrhöe, Kopfschmerzen. Erhöhte Eosinophilewerte (in den meisten Fällen vorübergehend). IA: Bis heute keine relevanten Wechselwirkungen bekannt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei gleichzeitiger Verabreichung weder für Zelmac noch für andere Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich. P: Tabletten zu 6 mg: 30 und 100. Verkaufskategorie: B Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Novartis Pharma Schweiz AG, 3001 Bern, Tel. 031 377 51 11, Fax 031 377 52 11, www.novartispharma.ch, www.zelmac.ch

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Novartis Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Winfried Powollik, Dr. med. Christine Mücke,
Dr. Edgar Mosimann
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Hunziker
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.