

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger



Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Antiretrovirale Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka

Skelettbezogene Komplikationen bei Knochenmetastasen: Denosumab verlängert komplikationsfreie Zeit

Multiple Sklerose: Fampridin verbessert die Gehfähigkeit

Notizen

3

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 3
März 2012

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Antibiotika: Wären weniger mehr? 71

Übersichten

Sabine Genth-Zotz, Heike Braun und Margit Niethammer, Mainz

Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom 72

Zertifizierte Fortbildung



Ingo Stock, Bonn

Antiretrovirale Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten 79
Neue Erkenntnisse zum Behandlungsbeginn

Dorothea Strobach, München

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka 83

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 93

Hämodialyse: rt-PA zur Blockade von Hämodialyse-Kathetern – Pharmakogenetik: Clopidogrel-Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp – Hormonelle Kontrazeptiva: Risiko für venöse Thromboembolien abhängig von der Gestagenkomponente – Prostatakarzinom: Verzögert Denosumab die Entstehung von Knochenmetastasen?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 99

Skelettbezogene Komplikationen bei Knochenmetastasen: Denosumab verlängert komplikationsfreie Zeit – Metastasiertes Nierenzellkarzinom: US-Zulassung von Axitinib für die Zweitlinientherapie – Multiple Sklerose: Fampridin verbessert die Gehfähigkeit

Notizen 105

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 104

Antibiotika: Wären weniger mehr?

In Deutschland sollen jährlich 400 000 bis 600 000 Patientinnen und Patienten an Infektionen erkranken, die in Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme auftreten; 7 500 bis 15 000 Menschen sterben jährlich daran. 20 bis 30% dieser Infektionen sind nach Meinung der Experten durchaus vermeidbar. Diese alarmierenden Zahlen haben den Gesetzgeber dazu veranlasst, ein neues Infektionsschutzgesetz zu beschließen, um die Hygienestandards in Kliniken und Praxen zu verbessern.

Ein vorrangiges Ziel der gesetzlich verordneten Maßnahmen ist die Verhinderung der Resistenzentwicklung, zumal Infektionen mit resistenten bzw. multi-resistenten Erregern eine besondere therapeutische Herausforderung darstellen. Da Resistenzen immer auch Folge von Antibiotika-Verordnungen sind, ist es richtig, dass der Gesetzgeber gerade diesem Gesichtspunkt besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat. So soll zum einen ein Expertenrat, die Kommission „Antinfektiva, Resistenz und Therapie“, am Robert Koch-Institut (RKI) eingerichtet werden, die verbindliche Empfehlungen zum Antibiotika-Einsatz erarbeiten wird. Zum anderen soll die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS; nationales Netzwerk zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland unter Koordination des RKI) weiter ausgebaut werden.

Und damit wären wir bei einem Thema, das seit vielen Jahren auch in Deutschland immer wieder diskutiert wird: Verordnen wir zu häufig Antibiotika? Ich glaube, jeder der die alltägliche Verordnungspraxis verfolgt, muss diese Frage uneingeschränkt bejahen. Lassen Sie mich dies an einigen Beispielen verdeutlichen:

- Infektionen des Respirationstrakts sind sehr häufig viral bedingt und erfordern, wenn keine Pneumonie nachgewiesen ist, im Allgemeinen kein Antibiotikum, unabhängig vom Aussehen des Sputums.
- Auch Patienten mit einer leichten unkomplizierten Divertikulitis profitieren nicht von einer Antibiotika-Therapie; in einer Studie traten unter Antibiose sogar häufiger Rezidive auf [1].
- Um einem unnötigen Antibiotika-Einsatz vorzubeugen, sollten heute nach den Empfehlungen einer aktuellen Leitlinie bei der Diagnostik der Helicobacter-pylori-Besiedelung zwei Tests – in der Regel der Urease-Test und die histologische Untersuchung – zum Einsatz kommen und eine Eradikation nur dann durchgeführt werden, wenn der Erreger durch beide Tests nachgewiesen wurde [2].
- In den Niederlanden werden deutlich weniger Antibiotika verordnet als in Deutschland, die infektionsbedingte Mortalität ist dort aber nicht höher.

Doch beim Thema der Antibiotika-Verordnungen zeigt sich wieder einmal das Wesen des kulturellen Widerspruchs, dass man das Gute will und das Falsche tut. Anders formuliert: Weniger wäre im Hinblick auf die Resistenzentwicklung und Antibiotika-assoziierte Erkrankungen wie die Clostridium-difficile-induzierte pseudomembranöse Kolitis sicherlich mehr.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quellen

1. de Korte N, et al. Management of diverticulitis: results of a survey among gastroenterologists and surgeons. *Colorectal Dis* 2011;13:e411–7.
2. Fischbach W, et al. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2009; 47:68–102.

Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Sabine Genth-Zotz, Heike Braun und Margit Niethammer, Mainz

Mit der Einführung der dualen plättchenhemmenden Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) und einem Adenosindiphosphat-(ADP-)Rezeptorantagonisten konnte bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nach Stentimplantation die Rate an kardiovaskulären Ereignissen signifikant vermindert werden. Ticlopidin (z. B. Tiklyd®), der erste ADP-Rezeptorantagonist, wurde von Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) abgelöst; seit Februar 2009 ist Prasugrel (Efient®) in Europa zugelassen, seit Dezember 2010 Ticagrelor (Brilique®). Für diese beiden neuen Substanzen konnte im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall nachgewiesen werden. Dies ging jedoch mit einer erhöhten Blutungsrate einher. Die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften haben die Ergebnisse der Studien TRITON-TIMI-38 und PLATO in ihre Leitlinien aufgenommen und beiden Substanzen beim akuten Koronarsyndrom eine Empfehlung vom Evidenzgrad IB gegeben. Clopidogrel sollte nur noch dann verordnet werden, wenn die Patienten Prasugrel oder Ticagrelor nicht erhalten können. Die Dauer der dualen plättchenhemmenden Therapie beim akuten Koronarsyndrom beträgt 12 Monate.

Arzneimitteltherapie 2012;30:72-6.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen noch immer die Haupttodesursache in den Industrieländern dar, aber auch in den Entwicklungsländern wird in den nächsten Jahren mit einem steilen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität gerechnet [1]. Hierbei spielt die mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziierte koronare Herzerkrankung die bedeutende Rolle. Die klinische Präsentation der koronaren Herzerkrankung ist sehr vielfältig und reicht von der stabilen Angina pectoris über den akuten Myokardinfarkt bis zum plötzlichen Herztod. Die häufigste Einweisungsdiagnose in internistische Notaufnahmen oder Chest Pain Units ist der akute Brustschmerz mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS). Im Vordergrund stehen die rasche Identifikation dieser ACS-Patienten und die frühzeitige Einleitung einer leitliniengerechten Therapie. Ziel ist es, die trotz der modernen, uns zur Verfügung stehenden Therapien bestehende hohe Mortalität der Erkrankung zu minimieren und erneute Myokardinfarkte und Krankenhausaufnahmen zu verhindern.

Die pathophysiologische Grundlage für das akute Koronarsyndrom bildet eine Plaqueruptur im Koronargefäß mit Auflagerung eines Thrombus. Bei kompletter Gefäßokklusion liegt ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) vor, bei inkomplettem Verschluss ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder eine instabile Angina pectoris (IAP). Bei Patienten mit einem STEMI ist das wichtigste Ziel eine rasche und komplette Reperfusion. Hierbei ist die primäre perkutane Koronarangioplastie (PCI) erste Wahl, bei Nichtverfügbarkeit einer PCI kann auch eine Fibrinolyse in Betracht gezogen

werden. Bei Patienten mit einem NSTEMI oder einer instabilen Angina pectoris stehen die Reduktion der kardialen Ischämie und der Angina pectoris im Vordergrund. Zur medikamentösen antiischämischen Therapie stehen insbesondere Betablocker, Nitrate und Calciumantagonisten zur Verfügung. Durch eine Therapie mit Antikoagulanzen können die Thrombinbildung und/oder -aktivierung und damit die Thrombus-assoziierten Ereignisse verhindert werden. In den Leitlinien werden indirekte Thrombininhibitoren wie niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, z. B. Clexane®) oder Fondaparinux (Arixtra®) empfohlen. Alternativ können direkte Thrombininhibitoren angewendet werden, hier ist Bivalirudin (Angiox®) die Substanz der Wahl [2].

Antithrombozytäre Therapie

Der älteste und bekannteste Thrombozytenaggregationshemmer ist die Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®), welche von Chemikern der Bayer AG entwickelt wurde und seit 1899 vertrieben wird. Vor mehr als 30 Jahren konnten erste Studien bei Patienten, die an „unstabiler Angina pectoris“ litten, zeigen, dass mit ASS die Reinfarktrate und die Zahl der Todesfälle reduziert werden können [3]. ASS kann als Kautablette in einer Dosierung von 150 bis 300 mg akut appliziert werden, alternativ ist auch eine intravenöse

Prof. Dr. med. Sabine Genth-Zotz, Heike Braun, Dr. med. Margit Niethammer, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz, E-Mail: sabine.genth@unimedizin-mainz.de

Gabe möglich. Als Erhaltungsdosis werden 75 bis 150 mg täglich empfohlen.

Mit der Einführung der Adenosindiphosphat-(ADP-)Rezeptorantagonisten, die die P2Y₁₂-Untereinheit des ADP-Rezeptors auf Thrombozyten blockieren, begann die Ära der dualen Plättchenhemmung (DAPT): Als erstes Thienopyridin kam 1993 *Ticlopidin* (Tiklyd®) auf den Markt und wurde aufgrund geringerer Nebenwirkungen 1998 von *Clopidogrel* (Plavix®, Iscover®) abgelöst. In der CURE(Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events)-Studie konnte bei Patienten mit ACS (NSTEMI oder instabiler AP) nachgewiesen werden, dass durch Gabe von Clopidogrel (initial 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg täglich für 9 bis 12 Monate) zusätzlich zu ASS 100 die Rate an Todesfällen sowie nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen signifikant gegenüber einer alleinigen Therapie mit ASS reduziert werden kann (9,3% vs. 11,4%; relatives Risiko [RR] 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–0,90; p<0,001) [4]. Diese und zahlreiche weitere Studien mit Clopidogrel führten zu dessen Aufnahme in die Leitlinien als Thienopyridin der ersten Wahl, sowohl bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom als auch bei Patienten mit elektiver Koronarintervention und Stentimplantation.

Clopidogrel ist ein Prodrug, das über zwei Metabolisierungsschritte in der Leber in den aktiven Metaboliten überführt wird; 85% werden als inaktive Substanz ausgeschieden. An der Metabolisierung sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 maßgeblich beteiligt. Ein Problem einer Therapie mit Clopidogrel stellt die große Variabilität der erreichten Thrombozytenfunktionshemmung dar. Bei Patienten mit hoher residueller Plättchenaktivität unter Clopidogrel, den „poor responders“, konnte gezeigt werden, dass die Rate an kardiovaskulären Ereignissen erhöht war [5]. Es ist bekannt, dass das Ausmaß der Thrombozytenfunktionshemmung entscheidend durch einen Genpolymorphismus beeinflusst wird. Genetische Untersuchungen werden derzeit in der klinischen Routine jedoch nicht durchgeführt. In den Studien GRAVITAS und TRIGGER-PCI wurde der Effekt der Testung der Thrombozytenfunktion auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse untersucht:

■ In der GRAVITAS(Gauging responsiveness with a VerifyNow assay – impact on thrombosis and safety)-Studie [6] wurde bei Patienten mit stabiler Angina pectoris oder NSTEMI-ACS, die einen medikamentenfreisetzenden Stent erhalten hatten, die Thrombozytenfunktion mit dem „VerifyNow P2Y₁₂ test“ (Accumetrics, San Diego, Kalifornien) bestimmt. Patienten mit einer erhöhten Plättchenreaktivität nach Aufsättigung mit 600 mg Clopidogrel (PRU≥230 [PRU: platelet reactivity unit, P2Y₁₂-Reaktionseinheiten]) wurden randomisiert entweder einer Hochdosis-therapie mit Clopidogrel (600 mg Aufsättigungsdosis, 150 mg Erhaltungsdosis) oder einer Standarddosis (initial Placebo, dann 75 mg Clopidogrel als Erhaltungsdosis) für 6 Monate zugeteilt. Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und Stentthrombose. Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, dass durch eine Verdopplung der Clopidogrel-Dosis die kardiovaskuläre Ereignisrate bei „poor responders“ nicht vermindert werden kann.

■ Die TRIGGER-PCI-Studie wurde aufgrund einer zu geringen kardiovaskulären Ereignisrate in dieser Patientenpopulation vorzeitig abgebrochen.

Prasugrel

Das Thienopyridin Prasugrel (Efient®) ist seit 2009 in Kombination mit ASS für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen.

Prasugrel ist ebenfalls ein Prodrug, das über einen Metabolisierungsschritt durch das Cytochrom-P450-System in den aktiven Metaboliten überführt wird, der selektiv und irreversibel den P2Y₁₂-Rezeptor blockiert. Prasugrel hat eine 10-fach höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Clopidogrel sowie einen schnelleren Wirkungseintritt. Weiterhin besteht eine wesentlich konsistentere Hemmung der Thrombozytenfunktion [7]. Die Aufsättigungsdosis beträgt 60 mg, die Erhaltungsdosis 10 mg/Tag.

TRITON-TIMI-38-Studie

Die Zulassung von Prasugrel durch die amerikanische (FDA) und die europäische Zulassungsbehörde (EMA) erfolgte aufgrund der Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – thrombolysis in myocardial infarction). In diese internationale, multizentrische, randomisierte Studie wurden 13 608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen, bei denen eine PCI geplant war [8]. Der primäre Studienendpunkt umfasste kardiovaskulär bedingten Tod, nichttödlichen Myokardinfarkt und nichttödlichen Schlaganfall. Die Studie war darauf angelegt, die Überlegenheit von Prasugrel zu zeigen. Die Patienten wurden mit Prasugrel (60 mg Aufsättigungsdosis, 10 mg Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis, 75 mg Erhaltungsdosis) behandelt und erhielten zusätzlich ASS. Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,5 Monate.

Im Vergleich zu Clopidogrel erbrachte die Therapie mit Prasugrel eine signifikante Reduktion der Inzidenz des primären Endpunkts (12,1% vs. 9,9%; Hazard-Ratio [HR] 0,81; p<0,001). Es fand sich jedoch eine erhöhte Rate an schweren nicht-Bypass-(ACVB-)assoziierten Blutungen nach der TIMI-Klassifikation (2,4% vs. 1,8%; HR 1,32; p<0,03; **Abb. 1**; eine Übersicht über die verwendeten Blutungsdefinitionen gibt **Tab. 1**). Mit dem Nachweis der Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel im primären Endpunkt hatte sich die initiale Hypothese der TRITON-TIMI-38-Studie bestätigt.

Die Wirkung von Prasugrel tritt sehr früh in der Behandlungsphase ein: In einer präspezifizierten Analyse konnte bereits nach 3 Tagen eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts nachgewiesen werden (5,6% mit Clopidogrel vs. 4,7% mit Prasugrel).

Die Auswertung der Einzelkomponenten des primären Endpunkts ergab, dass Prasugrel insbesondere zu einer Reduktion der Myokardinfarktrate (7,3% vs. 9,5%; HR 0,76; p<0,001) sowie der Rate an erneuten Revaskularisationsmaßnahmen (2,5% vs. 3,7%; HR 0,66; p<0,001) führt. Dies ging aber nicht mit einer signifikanten Senkung der Gesamt- sowie der kardialen Mortalität einher.

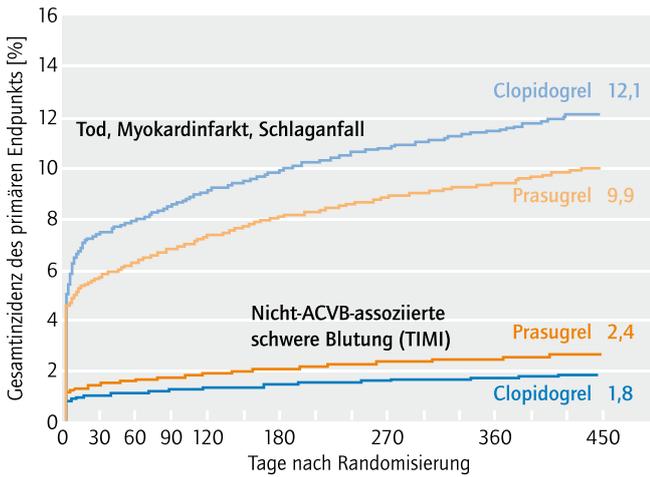


Abb. 1. Primärer Wirksamkeits- (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) und Sicherheitsendpunkt (nicht-ACVB-assoziierte schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation) in der TRITON-TIMI-38-Studie (nach [8])
ACVB: aorto-koronärer Venenbypass

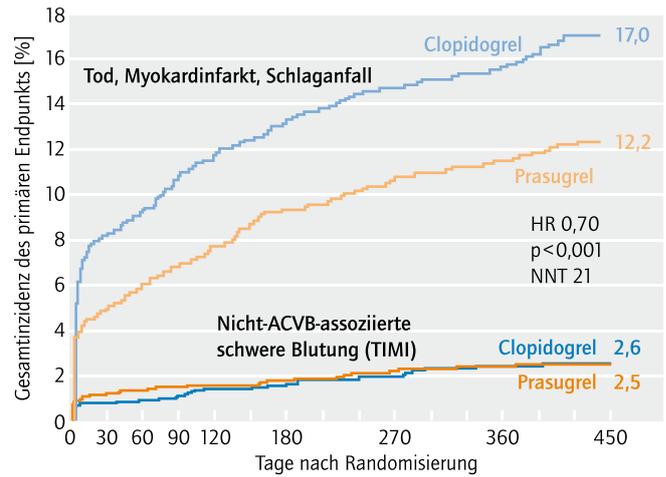


Abb. 2. Primärer Wirksamkeits- (Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) und Sicherheitsendpunkt (nicht-ACVB-assoziierte schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation) in der TRITON-TIMI-38-Studie - Subgruppenanalyse von Patienten mit Diabetes mellitus (nach [14])
ACVB: aorto-koronärer Venenbypass

Weiterhin fand sich in der mit Prasugrel behandelten Patientengruppe eine signifikante Reduktion erneuter ischämischer Ereignisse (10,8% vs. 15,4%; $p=0,016$). Wie bereits ausgeführt, kam es unter Prasugrel zu einer signifikant erhöhten Rate schwerer Blutungen (nach TIMI). Letale Blutungen traten bei 0,4% der Patienten in der Prasugrel-Gruppe im Vergleich zu 0,1% in der Clopidogrel-Gruppe auf (HR 4,19; $p=0,002$). Lebensbedrohliche Blutungen waren unter Prasugrel ebenfalls häufiger (1,4% vs. 0,9%; $p=0,01$). Es zeigten sich keine Unterschiede im Auftreten von intrakraniellen Blutungen (0,3%). Betroffen von diesen schweren Blutungskomplikationen waren insbesondere Patienten mit einer transitorisch-ischämischen Attacke oder einem Schlaganfall in der Anamnese. Patienten über 75 Jahre und solche mit einem Körpergewicht unter 60 kg zeigten keinen Nettonutzen der Prasugrel-Behandlung. Diesem Ergebnis wurde in der Fachinformation Rechnung getragen: Patienten mit einem zerebralen Ereignis in der Vorgeschichte dürfen nicht mit Prasugrel behandelt werden, bei den anderen beiden Patientengruppen sollte die Indikation sehr genau geprüft und die Erhaltungsdosis von 10 auf 5 mg reduziert werden. Für diese Dosierungsempfehlung liegen bisher allerdings noch keine Daten vor, so dass diese nach Meinung der Autoren nicht empfohlen werden sollte.

Führt man die Analyse ohne die genannten Patientengruppen durch, ergibt sich eine hochsignifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel (8,3% vs. 11,0%; HR 0,75; $p < 0,001$) ohne Zunahme der Blutungsrate (1,9% vs. 1,5%; $p=0,17$) [9]. In die TRITON-TIMI-38-Studie wurden präspezifiziert 3634 Patienten mit *ST-Hebungsinfarkt* eingeschlossen. In dieser Subgruppe zeigte sich Prasugrel gegenüber Clopidogrel als signifikant überlegen: Der primäre Endpunkt trat bei 12,4% der Patienten unter Clopidogrel im Vergleich zu 10,0% unter Prasugrel auf (HR 0,79; $p=0,0221$). Die Raten an nicht-ACVB-assoziierten schweren Blutungen waren bei beiden Therapieregimen vergleichbar (2,1% vs. 2,4%; $p=0,64$) [10]. In einer weiteren präspezifizierten Analyse wurden Patienten mit *Diabetes mellitus* evaluiert, die ein Hochrisikokollektiv darstellen. Dies zeigt sich schon an der erhöhten Rate ischämischer Ereignisse im Vergleich zu nicht diabetischen Patienten. Prasugrel führte zu einer hochsignifikanten Senkung der Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts, ohne die Rate an nicht-ACVB-assoziierten schweren Blutungen (TIMI) zu erhöhen (Abb. 2). Ebenso halbierte Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel die Rate an Stentrombosen, und zwar sowohl bei Patienten, die einen be-

Tab. 1. Blutungsdefinitionen (Studienendpunkte) in der TRITON-TIMI-38- und der PLATO-Studie

Blutungsdefinition	Allein für eine schwere Blutung definierende Blutungsquelle/Klinik	Hämoglobin-(Hb-)Abfall [g/dl]	Verabreichte Erythrozytenkonzentrate
TRITON-TIMI 38			
• Nicht-ACVB-bezogene TIMI-schwere Blutungen	Intrakraniell	$\geq 5,0$	-
• Nicht-ACVB-bezogene TIMI-lebensbedrohliche Blutung	Symptomatische intrakranielle Blutung	-	≥ 4 Einheiten über einen Zeitraum von 48 Stunden
PLATO			
• PLATO-schwere Blutung		≥ 3 und < 5	2-3 Einheiten
• PLATO-lebensbedrohliche Blutung	Symptomatische intrakranielle/intraokuläre Blutung	$\geq 5,0$	≥ 4 Einheiten

TRITON-TIMI 38: Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - thrombolysis in myocardial infarction;
PLATO: Study of platelet inhibition und patient outcomes

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schichteten, als auch bei Patienten, die einen unbeschichteten Stent erhalten hatten [14].

Stellenwert von Prasugrel in der Praxis

In der aktuellen ESC-Leitlinie für das Vorgehen bei NSTEMI hat Prasugrel eine Empfehlung der Evidenzklasse IB erhalten [2]. Prasugrel sollte bei Patienten mit NSTEMI – insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus – gegeben werden, bei denen eine Koronarintervention geplant ist. Bereits in den Revaskularisationsleitlinien aus dem Jahr 2010 hatte Prasugrel eine Empfehlung der Evidenzklasse IB für Patienten mit STEMI erhalten [11]. Seit 2010 gibt es einen Therapiehinweis für Prasugrel des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Dieser besagt, dass die Verordnung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und niedrigem Blutungsrisiko wirtschaftlich ist.

Ticagrelor

Das Cyclopentyltriazolopyrimidin Ticagrelor (Brilique®) ist der „jüngste“ ADP-Rezeptorantagonist. Es ist in Europa seit Dezember 2009 in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen, die entweder medikamentös behandelt wurden oder bei denen eine perkutane Koronarintervention oder eine aorto-koronare Bypass-Operation durchgeführt wurde. Die Zulassung durch die FDA folgte im Juli 2011. Mit der FDA-Zulassung ging eine „Black-Box“-Warnung einher, dass eine Therapie mit ASS in einer Dosierung von > 100 mg pro Tag zu einer Reduktion der Wirksamkeit von Ticagrelor führen kann.

Ticagrelor ist ein reversibler und direkter Inhibitor des P2Y₁₂-Rezeptors, muss daher also nicht erst durch Metabolisierung aktiviert werden. Es wird rasch absorbiert; nach etwa 1,5 Stunden wird eine maximale Plasmakonzentration erreicht. Ticagrelor wird hauptsächlich über das CYP-Isoenzym 3A4 metabolisiert – Interaktionen bestehen daher mit Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4. Ticagrelor muss zweimal täglich in einer Dosierung von 90 mg eingenommen werden, die Aufsattdosis liegt bei 180 mg.

PLATO-Studie

Die für die Zulassung von Ticagrelor relevante Studie war die PLATO-Studie (Study of platelet inhibition und patient outcomes) [11]. Es wurden insgesamt 18 624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen. Die Studie war als „Allcomers Studie“ konzipiert, das heißt, es konnten alle Patienten mit einem ACS eingeschlossen werden. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Ticagrelor (180 mg als Aufsattdosis, 90 mg zweimal täglich als Erhaltungsdosis) oder Clopidogrel (300–600 mg als Aufsattdosis, 75 mg als Erhaltungsdosis). Patienten, die bereits mit Clopidogrel vorbehandelt waren, durften ebenfalls in die Studie aufgenommen werden und machten 46% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen aus. Die mediane Behandlungsdauer betrug 277 Tage.

Ticagrelor führte zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall (9,8% vs. 11,7%; HR 0,84; $p < 0,001$; Abb. 3).

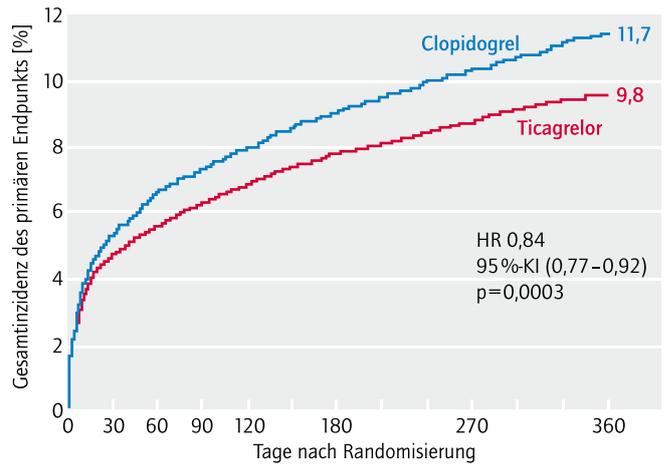


Abb. 3. Primärer Wirksamkeitsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) in der PLATO-Studie (nach [12])

Neben der Rate an Myokardinfarkten (5,8 vs. 6,9%; $p = 0,005$) wurde unter Ticagrelor auch die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle reduziert (4,0 vs. 5,1%; $p = 0,001$). Hinsichtlich der Schlaganfallrate unterschieden sich die beiden Arzneistoffe nicht signifikant (1,5 vs. 1,3%; $p = 0,22$), obwohl fatale intrakranielle Blutungen unter Ticagrelor 10-mal häufiger auftraten als unter Clopidogrel (0,1% vs. 0,01%; $p = 0,02$). Im Gesamtkollektiv hatte Ticagrelor einen mortalitätssenkenden Effekt (4,5% vs. 5,9%; $p < 0,001$). Dieser zeigte sich insbesondere bei Patienten, die konservativ medikamentös behandelt wurden (6,1% vs. 8,2%), bei Patienten, die einer Bypass-Operation zugeführt wurden (4,7% vs. 9,7%), und bei Patienten, die außerhalb des nordamerikanischen Kontinents eingeschlossen wurden.

Als Sicherheitsendpunkt wurden schwere Blutungen sowohl nach der PLATO- als auch nach der TIMI-Klassifikation untersucht (Tab. 1). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Ticagrelor und Clopidogrel (PLATO-Definition: 11,6% vs. 11,2%, $p = 0,43$; TIMI-Klassifikation: 7,9% vs. 7,7%, $p = 0,57$). Nicht-ACVB-assoziierte Blutungen waren unter Ticagrelor jedoch signifikant häufiger als unter Clopidogrel (PLATO-Definition: 4,5% vs. 3,8%; $p = 0,026$; Abb. 4).

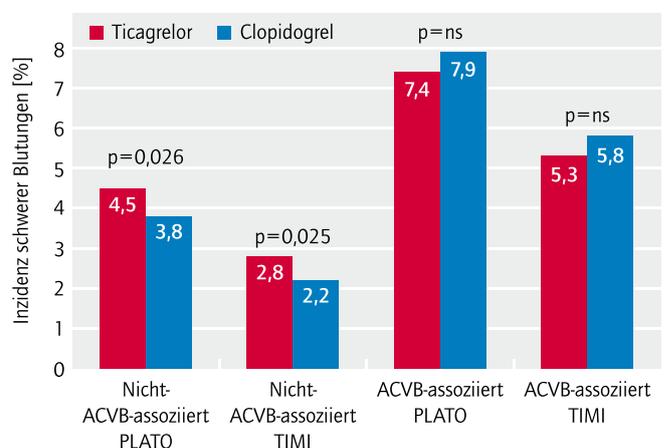


Abb. 4. PLATO-Studie: Anzahl schwerer Blutungen (ACVB-assoziiert und nicht-ACVB-assoziiert) nach PLATO- und TIMI-Klassifikation
ACVB: aorto-koronarer Venenbypass (nach [12])

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min; n=3237) senkte Ticagrelor die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts gegenüber Clopidogrel signifikant von 22,0% auf 17,3% (HR 0,77; GFR > 60 ml/min: 7,9 vs. 8,9%; HR 0,90) [13].

Stentthrombosen (mögliche, wahrscheinliche und nachgewiesene) traten unter Ticagrelor signifikant seltener auf als unter Clopidogrel (2,9% vs. 3,8%; HR 0,77; p=0,001), die Reduktion war jedoch nur bei Patienten mit unbeschichteten Stents zu verzeichnen [12].

Als wesentliche Nebenwirkungen von Ticagrelor sind Dyspnoe (13,8% vs. 7,8%; p<0,001) und ventrikuläre Pausen (5,8% vs. 3,6%; p=0,01) zu nennen, die häufig passager auftraten [12]. Diese Nebenwirkungen sind möglicherweise auf den Adenosineffekt von Ticagrelor zurückzuführen.

Stellenwert von Ticagrelor in der Praxis

In den europäischen Leitlinien zur Revaskularisation [11] sowie zum Vorgehen bei NSTEMI [2] erhielt Ticagrelor sowohl für die Anwendung bei STEMI als auch bei NSTEMI eine Empfehlung vom Evidenzgrad IB. Clopidogrel wird als ADP-Rezeptorantagonist beim akuten Koronarsyndrom nur noch dann empfohlen, wenn eine Behandlung mit Prasugrel oder Ticagrelor nicht möglich ist.

Ticagrelor musste sich als erster ADP-Rezeptorantagonist der Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) stellen. Aus dem vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erarbeiteten Gutachten geht hervor, dass die Behandlung mit Ticagrelor einen wesentlichen Zusatznutzen für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung oder einer instabilen Angina pectoris bedeutet. Der gemeinsame Bundesausschuss muss nun auf der Grundlage dieser Unterlagen über die Relevanz des Zusatznutzens entscheiden.

Fazit

Die duale antithrombozytäre Therapie mit den neuen ADP-Rezeptorantagonisten bedingt eine individuelle Entscheidung für jeden Patienten mit ACS. Unverändert ist jedoch die Therapiedauer, die weiterhin 12 Monate beträgt.

Interessenkonflikterklärung

Sabine Genth-Zotz ist im Advisory Board von Lilly und Astra Zeneca tätig. Heike Braun und Margit Niethammer erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome

Dual antiplatelet therapy for 12 months is the gold standard for patients with acute coronary syndrome. This therapy consists of acetylsalicylic acid 75–150 mg and an adenosindiphosphate receptor antagonist. Ticlopidin (e.g. Tiklyd®) was the first available ADP antagonist and was replaced by clopidogrel (Plavix®, Iscover®) due to less side effects. Prasugrel (Eflent®) was launched in Europe in February 2009 and ticagrelor (Brilique®) in De-

cember 2010. These new drugs could demonstrate a significant reduction in a composite of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. There was an increase in non-CABG related major bleeding. These results of the TRITON-TIMI 38 and die PLATO trial were implemented in the current European and American guidelines for the treatment of patients with acute coronary syndrome.

Key words: ACS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Literatur

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, et al. D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919–33.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–105.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9–16.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
- Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010;122:394–403.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–55.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–67.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–36.

Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum akuten Koronarsyndrom (ACS) ist falsch?

- A Pathophysiologische Grundlage ist eine Plaqueruptur im Koronargefäß mit Auflagerung eines Thrombus
- B Bei komplettem Gefäßverschluss liegt ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) vor
- C Bei inkomplettem Verschluss liegt ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder eine stabile Angina pectoris vor
- D Mittel der Wahl zur Reperfusion ist die primäre perkutane Koronarangioplastie (PCI)

2. Welche Aussage zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms ist richtig?

- A In Leitlinien werden u.a. direkte Thrombininhibitoren empfohlen
- B Zu den indirekten Thrombininhibitoren gehören niedermolekulare Heparine und Bivalirudin
- C Zur antiischämischen Therapie wird u.a. Fondaparinux eingesetzt
- D Unter dualer plättchenhemmender Therapie versteht man die Kombination von zwei P2Y₁₂-Antagonisten

3. Antithrombozytäre Therapie – was stimmt nicht?

- A Acetylsalicylsäure (ASS) kann akut als Kautablette in einer Dosierung von 150 bis 300 mg gegeben werden
- B Für die Erhaltungstherapie wird ASS heute nicht mehr empfohlen
- C Clopidogrel gehört in die Gruppe der Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonisten
- D Das Ausmaß der Thrombozytenfunktionshemmung ist unter Clopidogrel sehr variabel

4. Welche Eigenschaft trifft auf Prasugrel nicht zu?

- A Prasugrel ist ein Thienopyridin
- B Seine Wirkung tritt erst nach etwa 6 Tagen ein
- C Die Wirksamkeit ist 10-fach stärker als bei Clopidogrel
- D Die Substanz ist in Kombination mit ASS für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen

5. Was lässt sich aus der TRITON-TIMI-38-Studie zu Prasugrel nicht ableiten?

- A Beim primären Studienendpunkt war Prasugrel der Vergleichssubstanz Clopidogrel signifikant überlegen
- B Insbesondere die Myokardinfarktrate wird gesenkt
- C Die Rate erneuter ischämischer Ereignisse sank signifikant
- D Das Risiko schwerer Blutungen ist gering

6. Welche Aussage zum Stellenwert von Prasugrel in der Praxis ist unzutreffend?

- A Es darf bei NSTEMI- und STEMI-Patienten eingesetzt werden
- B Insbesondere Diabetiker mit NSTEMI profitieren

- C Auch Schlaganfall-Patienten mit NSTEMI profitieren
- D Die Verordnung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem und niedrigem Blutungsrisiko ist wirtschaftlich

7. Ticagrelor – welche Feststellung ist falsch?

- A Die Substanz ist ein Prodrug
- B Der P2Y₁₂-Rezeptor wird reversibel blockiert
- C Die Erhaltungsdosis beträgt zweimal täglich 90 mg
- D Die maximale Plasmakonzentration ist nach etwa 1,5 Stunden erreicht

8. PLATO-Studie mit Ticagrelor – was trifft nicht zu?

- A Patienten mit Clopidogrel-Vorbehandlung waren ausgeschlossen
- B Ticagrelor war beim primären kombinierten Endpunkt Clopidogrel signifikant überlegen
- C Fatale intrakranielle Blutungen waren unter Ticagrelor 10-mal häufiger als unter Clopidogrel
- D Stentthrombosen traten unter Ticagrelor signifikant seltener auf als unter Clopidogrel

9. Welche Aussage zum Stellenwert von Ticagrelor in der Praxis stimmt?

- A Es kann beim STEMI und NSTEMI eingesetzt werden
- B Eine wesentliche Nebenwirkung ist Reizhusten
- C Die Verordnung ist nur bei Diabetikern mit NSTEMI wirtschaftlich
- D Die Substanz bringt keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Clopidogrel

10. Welche Aussage zur Therapie des ACS mit ADP-Rezeptorantagonisten trifft nicht zu?

- A Die Therapiedauer beträgt 12 Monate
- B Prasugrel und Ticagrelor wurden in die europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms aufgenommen
- C Clopidogrel ist Mittel der Wahl
- D In den klinischen Studien senkte Ticagrelor, aber nicht Prasugrel die Gesamt mortalität

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 1/2012:

1B, 2D, 3C, 4A, 5D, 6D, 7B, 8C, 9A, 10A



Lernen + Punkten mit der AMT

Thrombozytenfunktionshemmung bei ACS

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. März 2012 bis
15. April 2012)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2012** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Antiretrovirale Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten

Neue Erkenntnisse zum Behandlungsbeginn

Ingo Stock, Bonn

Die Tuberkulose ist in vielen Teilen der Welt die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer HIV-Infektion. Über den günstigsten Zeitpunkt für den Beginn der antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten ist bislang wenig bekannt. In drei größeren randomisierten Studien wurde nun der Einfluss verschiedener Zeitpunkte des Beginns einer HIV-Therapie bei solchen Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass ein Beginn der antiretroviralen Behandlung in den ersten zwei Wochen nach Einsetzen der Tuberkulosebehandlung bei Patienten mit fortgeschrittener Immunsuppression mit einem Überlebensvorteil verknüpft ist. Dieser Benefit ging allerdings mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms einher. Ob HIV-infizierte Tuberkulose-Patienten ohne fortgeschrittene Immunsuppression von einer frühen antiretroviralen Therapie profitieren, bleibt weiterhin unklar. Möglicherweise ist es bei solchen Patienten sinnvoll, die HIV-Therapie erst in der Stabilisierungsphase der Tuberkulosebehandlung zu beginnen.

Arzneimitteltherapie 2012;30:79-82.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der antiretroviralen Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es besteht jedoch weitgehend Konsens darüber, die Behandlung vor Unterschreiten der kritischen CD4-Zellzahl von 200 Zellen pro Mikroliter Blutserum zu beginnen [10]. Bei einer kleineren CD4-Zellzahl muss mit dem Auftreten von Erkrankungen, die das erworbene Immunschwächesyndrom (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) definieren, gerechnet werden. In den meisten aktuellen Empfehlungen wird bei einer CD4-Zellzahl zwischen 350 und 200/μl zum Beginn der Therapie geraten (Beispiel: [5]). Bei rasch sinkenden CD4-Zellzahlen oder Hinzutreten zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. hohes kardiovaskuläres Risiko oder Lebensalter über 50 Jahre) wird im Allgemeinen bereits bei CD4-Zellzahlen zwischen 500 und 350/μl eine antiretrovirale Behandlung empfohlen [5]. Bei einem frühzeitigen Therapiebeginn treten schwere unerwünschte Nebenwirkungen seltener auf, und schwerwiegende klinische Komplikationen sind in der Regel besser zu kontrollieren. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des sogenannten Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS), bei dem es nach partieller Wiederherstellung der Immunabwehr zu Mykosen, bakteriellen Erkrankungen, Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen kommen kann, im Vergleich zu einem späten Therapiebeginn (also bei CD4-Zellzahlen <200/μl) deutlich geringer [3]. Über den günstigsten Zeitpunkt für den Beginn der antiretroviralen Behandlung bei HIV-1-Infizierten mit lebens-

bedrohenden chronischen Koinfektionen ist allerdings nur wenig bekannt. Dies betrifft auch Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* und atypischen Tuberkuloseerregern. Nach wie vor ist die Tuberkulose in vielen weniger entwickelten Ländern eines der ersten klinischen Zeichen einer HIV-Infektion und vielerorts auch die häufigste Todesursache bei HIV-1-Infizierten [11]. Nach Schätzungen sind weltweit jährlich ein Viertel aller Todesfälle bei HIV-Infizierten auf eine Tuberkuloseerkrankung zurückzuführen [7].

Studien zum Beginn der antiretroviralen Therapie

Im vergangenen Jahr wurden erstmals größere randomisierte Untersuchungen publiziert, in denen der Einfluss verschiedener Zeitpunkte des Beginns einer antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten untersucht wurde.

SAPIT-Studie

In die dreiarmlige offene randomisierte SAPIT (Starting antiretroviral therapy at three points in tuberculosis)-Studie wurden 642 HIV-positiv südafrikanische Patienten mit

Dr. rer. nat. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn. E-Mail: Ingo_Stock@web.de

Infokasten 1: Tuberkulosetherapie

Für eine Erfolg versprechende Behandlung der unkomplizierten Tuberkulose durch nicht multiresistente Mykobakterien ist die gleichzeitige Gabe von mehreren (bis zu vier) Antinfektiva über einen Zeitraum von 6 bis 9 Monaten erforderlich. Mittel der Wahl sind die ausschließlich oder vorwiegend gegen Mykobakterien wirkenden Substanzen Isoniazid (Isozid®), Pyrazinamid (z. B. Pyrafat®) und Ethambutol (z. B. EMB-Fatol®) sowie die ein breites Wirkungsspektrum aufweisenden Antibiotika Rifampicin (z. B. Eremfat®) und Streptomycin (z. B. STREPTO-Fatol) (Erstrang-Antituberkulotika). Im Verlauf der sogenannten Initialphase der Behandlung werden dem Patienten zunächst zwei Monate lang Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol (oder Streptomycin) gegeben, in der nachfolgenden Stabilisierungsphase werden vier Monate lang Isoniazid und Rifampicin eingesetzt.

einer CD4-Zellzahl kleiner als 500/µl (Median: 150 CD4-Zellen/µl) aufgenommen, die gleichzeitig von einer Lungentuberkulose betroffen waren [1, 2]. In der sogenannten *Early-integrated-therapy*-Gruppe wurden die Betroffenen innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Beginn der Tuberkulosebehandlung, in der *Late-integrated-therapy*-Gruppe innerhalb der ersten vier Wochen der Stabilisierungsphase der Tuberkulosebehandlung (siehe **Infokasten 1**) erstmalig antiretroviral mit Didanosin, Lamivudin und Efavirenz (Handelsnamen siehe **Tab. 1**) therapiert [1]. In der sequenziellen Therapiegruppe erhielten die Patienten hingegen erst vier Wochen nach Beendigung der antituberkulösen Behandlung eine HIV-Therapie [2]. Primäre Endpunkte waren die Inzidenz von AIDS oder Tod [1] bzw. Tod aufgrund jeglicher Ursache [2].

Hinsichtlich der Anzahl der AIDS- und Todesfälle zeigten sich zwischen der *Early-* und der *Late-integrated-therapy*-Gruppe keine signifikanten Unterschiede (6,9 Fälle/100 Personenjahre [early] vs. 7,8 Fälle/100 Personenjahre [late]; p=0,73) [1]. Bei Anwendung der sequenziellen Therapie wurde allerdings eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate im Vergleich mit den Patienten der anderen beiden Gruppen festgestellt (12,1 Fälle/100 Personenjahre vs. 5,4 Fälle/100 Personenjahre; p=0,003) [2].

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl kleiner als 50/µl waren AIDS- und Todesfälle in der *Early-integrated-therapy*-Gruppe seltener als in der *Late-integrated-therapy*-Gruppe; der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (8,5 vs. 26,3 Fälle/100 Personenjahre; p=0,06) [1]. Allerdings traten in der frühen Therapiegruppe signifikant mehr IRIS-Fälle auf (20,1 vs. 7,7 Fälle/100 Personenjahre; p<0,001), darunter zwei IRIS-assoziierte Todesfälle. Andere Nebenwirkungen, die einen Wechsel der antiretroviralen Medikation erforderlich machten, waren in der *Early-integrated-therapy*-Gruppe ebenfalls häufiger [1].

AIDS-CTGSA-Studie

In die offene randomisierte AIDS-CTGSA-Studie (AIDS Clinical Trials Group Study A5221) wurden 809 HIV-positive Patienten von vier Kontinenten mit einer CD4-Zellzahl kleiner als 250/µl (Median: 77 CD4-Zellen/µl) und nachge-

wiesener Tuberkulose (46%, davon 83% mit Lungentuberkulose) oder einer wahrscheinlichen Tuberkuloseerkrankung aufgenommen [6]. Die Teilnehmer wurden einer von zwei Gruppen zugeteilt: In der einen Gruppe begann die antiretrovirale Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir innerhalb der ersten zwei Wochen, in der anderen acht bis zwölf Wochen nach Beginn der Tuberkulosebehandlung. Primärer Studienendpunkt war die Anzahl der Patienten, die überlebt bzw. nach einer Behandlungszeit von 48 Wochen keine neue AIDS-definierende Erkrankung entwickelt hatten.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl AIDS-definierender Erkrankungen und Todesfälle waren zwischen den beiden Therapiearmen nicht zu erkennen (12,9% [früher Therapiebeginn] vs. 16,1%; p=0,45). Allerdings wurden bei Patienten mit einer initialen CD4-Zellzahl kleiner als 50/µl in der Behandlungsgruppe, in der die Therapie früher begann, signifikant weniger Todesfälle und AIDS-definierende Erkrankungen beobachtet als in der Gruppe mit späterem Behandlungsbeginn (15,5% vs. 26,6%; p=0,02). Insgesamt traten bei frühem Behandlungsbeginn häufiger IRIS-Erkrankungen auf als bei einem späteren Therapiebeginn (11,0% vs. 5,0%; p=0,002); Todesfälle gab es in diesem Zusammenhang nicht.

CAMELIA-Studie

In die offene randomisierte CAMELIA (Cambodian early versus late introduction of antiretrovirals)-Studie wurden 661 HIV-positive Patienten aus Kambodscha mit einer CD4-Zellzahl kleiner als 200/µl (Median: 25 CD4-Zellen/µl), die gleichzeitig an Tuberkulose (mehr als 80% Lungentuberkulose) erkrankt waren, eingeschlossen [4]. Die Teilnehmer wurden einer von zwei Gruppen zugeteilt: In der ersten Gruppe begann die antiretrovirale Therapie mit Stavudin, Lamivudin und Efavirenz zwei Wochen nach Beginn der Tuberkulosetherapie, in der zweiten Gruppe acht Wochen nach Beginn der antituberkulösen Behandlung. Primärer Endpunkt war die Anzahl der überlebenden Patienten nach 25 Monaten (Median).

In dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant verminderte Sterblichkeitsrate bei früherem Therapiebeginn (18% vs. 27%; p=0,006), die jedoch mit einer gesteigerten Häufigkeit von IRIS-Ereignissen, einschließlich sechs IRIS-assoziierten Todesfällen, einherging.

Tab 1. Antiretrovirale Arzneistoffe in den Studien SAPIT, CTGSA und CAMELIA

Wirkstoff	Handelsname
Didanosin	Videx®
Efavirenz	Sustiva®
Emtricitabin	Emtriva®
Lamivudin	Epivir®
Stavudin	Zerit®
Tenofovir	Viread®

Emtricitabin/Tenofovir bzw. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir gibt es auch als Fixkombinationen (Truvada® bzw. Atripla®)

Diskussion und Fazit

Über den bestmöglichen Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie bei HIV-1-positiven Tuberkulose-Patienten wurden bislang nur wenige Studien veröffentlicht. Die bis 2010 vorliegenden, meist kleineren und nicht kontrollierten Untersuchungen weisen einen Nutzen der HIV-Therapie nach, sofern sie während der antituberkulösen Behandlung begonnen wird (Beispiele bei [8, 11]). Eine antiretrovirale Therapie nach Abschluss der Tuberkulosetherapie zeigt hingegen in der Regel keinen Überlebensvorteil. Dies wurde auch in einem Therapiearm der SAPIT-Studie bestätigt [2]. Auf der Grundlage dieser und ähnlicher Untersuchungen wird in den derzeit gültigen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2010 zu einem (möglichst raschen) Beginn der HIV-Therapie bei allen HIV-positiven Tuberkulose-Patienten (also unabhängig von der CD4-Zellzahl) innerhalb der ersten acht Wochen nach dem Einsetzen der antituberkulösen Behandlung geraten [13]. Eine genauere Eingrenzung des bestmöglichen Therapiebeginns ließen die bis 2010 publizierten Untersuchungen nicht zu.

Die Studien SAPIT, CTGSA und CAMELIA sind die ersten größeren Untersuchungen, die für eine Evaluierung des günstigsten Zeitpunkts für den Beginn der HIV-Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten, die gleichzeitig eine antituberkulöse Behandlung erhalten, herangezogen werden können.

Die Ergebnisse der CAMELIA-Studie liefern einen deutlichen Hinweis darauf, dass ein rascher Beginn der HIV-Therapie bei Tuberkulose-Patienten mit fortgeschrittener Immunsuppression sinnvoll ist. Dies belegen auch die Ergebnisse der Studien SAPIT und CTGSA, die eine verringerte Sterblichkeit bei frühem Therapiebeginn bei Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellzahlen ($<50/\mu\text{l}$) nachwiesen. Der in den neuen Studien dokumentierte Überlebensvorteil scheint auf Kosten eines erhöhten Risikos für IRIS-Erkrankungen zustande zu kommen, die nicht immer beherrschbar sind. Es ist daher wahrscheinlich, dass auch bei einem raschen Beginn der HIV-Therapie bei vielen Tuberkulose-Patienten mit fortgeschrittener Immunsuppression ein Wechsel der antiretroviralen Medikation erforderlich sein wird.

Ob HIV-infizierte Tuberkulose-Patienten mit einer relativ hohen CD4-Zellzahl von einer frühen antiretroviralen Therapie profitieren, ist hingegen weiterhin unklar. Möglicherweise kann es bei solchen Patienten sinnvoll sein, die antiretrovirale Therapie erst in der Stabilisierungsphase der Tuberkulosebehandlung zu beginnen. Auf diese Weise könnten die Behandlung vereinfacht und das Risiko für Komplikationen möglicherweise verkleinert werden [11]. Durch die geringere Anzahl der gleichzeitig einzunehmenden Arzneistoffe ließe sich bei solchen Patienten wahrscheinlich auch die Compliance verbessern (siehe Infokasten 2).

Limitierungen der Studien

Bei der Auswertung der Studien SAPIT, CTGSA und CAMELIA ist zu berücksichtigen, dass die meisten Patienten von einer Lungentuberkulose betroffen waren, die im Gegen-

Infokasten 2: Non-Compliance durch Polymedikation

Bei einem Beginn der antiretroviralen Therapie während der Initialphase der antituberkulösen Behandlung sind besonders viele Arzneistoffe einzunehmen. Die Patienten erhalten in dieser Zeit täglich vier Wirkstoffe für die antituberkulöse Behandlung, drei antiretroviral wirkende Antiinfektiva und meist auch noch antimikrobielle Wirkstoffe für die Prophylaxe von Erkrankungen durch opportunistische bakterielle Krankheitserreger (z. B. Co-trimoxazol [z. B. Cotrim-ratio-pharm®]) und Pilze (z. B. Fluconazol [z. B. Diflucan®]). Die Anzahl der einzunehmenden Medikamente (9 antimikrobiell wirkende Antiinfektiva und gegebenenfalls weitere Arzneistoffe für die Therapie weiterer Grund- und Folgeerkrankungen) sowie die sich daraus ableitenden (möglichen) Arzneistoffinteraktionen und -nebenwirkungen (sowie die Angst des Patienten vor diesen Wirkungen) können zu erheblichen Compliance-Problemen führen.

satz zu disseminierten oder anderen schweren Tuberkuloseformen, die bei HIV-Patienten ebenfalls häufig auftreten, eine verhältnismäßig gute Prognose hat. So wurde in einer ebenfalls kürzlich publizierten großen doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie aus Vietnam gezeigt, dass der Zeitpunkt des Beginns der antiretroviralen Therapie bei HIV-Patienten mit einer antituberkulös behandelten tuberkulösen Meningitis keinen Einfluss auf die Sterblichkeitsrate hat [12]. Die Anzahl der AIDS- bzw. Todesfälle war in dieser Untersuchung unabhängig davon, ob bei den Patienten innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Tuberkulosebehandlung oder erst acht Wochen nach ihrem Beginn mit der antiretroviralen Therapie begonnen wurde. Es ist daher anzunehmen, dass der optimale Zeitpunkt für den Beginn der HIV-Therapie bei HIV-positiven Tuberkulose-Patienten nicht nur vom Grad der Immunsuppression, sondern auch von der Lokalisation der Erkrankung abhängt. Darüber hinaus wurden in den Studien SAPIT, CTGSA und CAMELIA nur wenige Patienten berücksichtigt, die von einer Tuberkulose durch multiresistente Erreger betroffen waren. Solche Tuberkulosefälle sind weltweit ein zunehmendes Problem bei der Behandlung dieser Erkrankung. Ob der Zeitpunkt der antiretroviralen Therapie bei Patienten mit einer Tuberkulose durch multiresistente Mykobakterien einen Einfluss auf das Überleben der Betroffenen hat, ist unbekannt.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis – new findings on the initiation of treatment

In many parts of the world, tuberculosis is the leading cause of death in patients with HIV infection. The best time for the initiation of antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis has been poorly understood. In three large randomized trials, the influence of different time points for the initiation of HIV therapy in patients with HIV-associated tuberculosis was examined. It was shown that the start of antiretroviral treatment within the first two weeks after the beginning of tuberculosis therapy is beneficial in patients with advanced immunosuppression. However, this benefit is attended with an increased risk for immune reconstitution inflammatory syndrome. Whether HIV-infected tuberculosis patients without

advanced immunosuppression benefit from early initiation of antiretroviral therapy remains unclear. For these patients, it may be reasonable to defer initiation of HIV therapy until the continuation phase of tuberculosis treatment in order to simplify treatment and reduce the risk of complications. **Key words:** HIV infection, tuberculosis, timing of antiretroviral therapy, tuberculosis therapy, immunosuppression, CD4+ T-cell count, immune reconstitution inflammatory syndrome, compliance

Literatur

1. Abdoool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492–501.
2. Abdoool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697–706.
3. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000;202:186–93.
4. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471–81.
5. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. (Konsentierte Version vom 04.03.2010). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> (Zugriff am 09.02.2012).
6. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482–91.
7. Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med* 2009;30:685–99.
8. Lawn SD, Wood R. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2011;52:1384–7.
9. Marais S, Pepper DJ, Marais BJ, Török ME. HIV-associated tuberculous meningitis – diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis (Edinb)* 2010;90:367–74.
10. Stock I. Infektionen mit humanen Immundefizienzviren. Teil 2: Antiretrovirale Antinfektiva, Therapie und Diagnostik. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34:234–44.
11. Török ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *New Engl J Med* 2011;365:1539–40.
12. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374–83.
13. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2010 revision. Genf: World Health Organization, 2010.

— Bücherforum —

Arzneimittel und Mikronährstoffe
Medikationsorientierte
Supplementierung

Von Uwe Gröber. 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2012.* 440 Seiten, 70 farbige Abbildungen, 76 farbige Tabellen. Gebunden. 49,- Euro. Subskriptionspreis gültig bis 31.03.2012: 39,50 Euro.

Unter dem Begriff „Mikronährstoffe“ werden Vitamine, Mineralien, Spurenelemente, sekundäre Pflanzenstoffe, essenzielle Fettsäuren und Aminosäuren zusammengefasst. Dagegen umfassen die Makronährstoffe Kohlenhydrate, Proteine und Lipide. Bekannt ist seit langem, dass Makronährstoffe in der Zelle nur verarbeitet und verwertet werden, wenn die Nahrung zusätzliche weitere Nährstoffe, die sogenannten Mikronährstoffe, enthält. Diese dienen zum Aufbau von Makromolekülen oder als Kofaktoren für essenzielle Enzymreaktionen. Ein vermindertes Angebot beeinflusst in erheblichem Ausmaß normale Stoffwechselfunktionen, Wachstum und Energieproduktion. Das Fehlen einzelner oder mehrerer Mikronährstoffe kann zu ausgeprägten Mangelerscheinungen führen. Das Buch „Arzneimittel und Mikronährstoffe“ von Uwe Gröber, das nun in der 2. Auflage vorliegt, befasst sich

eingehend mit den Wirkungen und Interaktionen von Mikronährstoffen mit Arzneimitteln. Bekannte Beispiele solcher Interaktionen betreffen die Einnahme von Tetracyclinen (z. B. Doxycyclin) oder Gyrasehemmern (z. B. Ciprofloxacin) mit Calcium (in Milchprodukten), Magnesium, Eisen oder Zink; durch die Bildung schwer resorbierbarer Mineralstoff-Arzneimittel-Komplexe kommt es zu einem teilweisen oder vollständigen Wirkungsverlust. Ein weiteres Beispiel ist die Interaktion von Inhaltsstoffen des Grapefruitsaftes (Bergamottin, Naringenin) mit dem CYP3A4-vermittelten intestinalen First-Pass-Effekt oral applizierter Arzneimittel wie Calciumantagonisten (z. B. Felodipin), Antihistaminika (z. B. Terfenadin), Statinen (z. B. Simvastatin) oder Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) im Sinne einer Verminderung der Arzneimittelaufnahme. Ein drittes Beispiel betrifft Inhaltsstoffe von Johanniskrautextrakten (z. B. Hyperforin). Diese Substanz ist in der Lage, die Aktivität des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4 als auch des Transportproteins P-Glykoprotein heraufzuregulieren. Das bedeutet einen signifikanten Abfall des Plasmaspiegels von CYP3A4-Substraten wie Ciclosporin, Digoxin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Indinavir) oder Phenprocoumon.

Uwe Gröber hat sein Buch in zwei Teile gegliedert. Im ersten, allgemeinen Teil geht er ein auf Ernährung und Arzneimittel, Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Risikogruppen für arzneimittelbedingte Mikronährstoffmängel und auf die mitochondriale Toxizität von Arzneimitteln. Im zweiten Teil bespricht er spezielle Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen. Die wichtigsten Arzneimittelgruppen werden thematisiert, unter anderem Analgetika, Antibiotika, Antihypertonika, Antirheumatika, Lipidsenker, Psychopharmaka oder auch die große Gruppe der Zytostatika. Hier sollte bereits in der Planungsphase tumordestruktiver Therapie die mögliche Interaktion zwischen Zytostatika und Mikronährstoffen einbezogen werden. Das Buch versucht, Ärzten, Apothekern und Ernährungswissenschaftlern wissenschaftlich fundierte und biochemisch begründbare Informationen zu Mikronährstoffen und deren Interaktionen mit Arzneimitteln an die Hand zu geben. Es ist eine Fundgrube für jeden, der sich tiefer mit den Fragen der medikationsorientierten Supplementierung von Mikronährstoffen beschäftigen will, und kann uneingeschränkt empfohlen werden.

Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka

Dorothea Strobach, München

Die kombinierte Gabe von Analgetika und Psychopharmaka kann zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen führen. Unter der gleichzeitigen Therapie mit mehreren serotonerg wirksamen Substanzen wie bestimmten Opioiden und Antidepressiva kann es zum Auftreten eines Serotoninsyndroms kommen. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beeinflussen zudem den Serotoninspiegel der Thrombozyten, was vor allem in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika zu einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko führen kann. Anticholinerge Effekte und Sedierung sind häufige Nebenwirkungen von Psychopharmaka, treten aber auch unter Analgetika auf und können sich bei gleichzeitiger Gabe in ihrer Wirkung addieren. Umfangreiche Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka sind auf der Ebene der Metabolisierung, vor allem über das Cytochrom-P450-System, möglich.

Bei der Beurteilung von Interaktionsmeldungen aus Datenbanken ist immer die klinische Relevanz für den einzelnen Patienten zu berücksichtigen.

Arzneimitteltherapie 2012;30:83–92.

Der Beachtung möglicher Arzneimittelinteraktionen kommt eine große Bedeutung bei der Auswahl der optimalen Therapie eines Patienten zu. Arzneimittelinteraktionen erhöhen die Morbidität, die Mortalität und die Anzahl von Krankenhauseinweisungen [52, 100]. Untersuchungen im ambulanten Bereich zeigten für 9 bis 70 % der Patienten das Risiko einer Arzneimittelinteraktion, von denen 1 bis 23 % potenziell schwere Interaktionen waren [100]. Während des Krankenhausaufenthalts ist die Anzahl der Arzneimittelinteraktionen erhöht; klinisch relevante Wechselwirkungen betreffen eine aus 70 Verordnungen [43, 56]. Aufgrund der Vielzahl möglicher Kombinationen und Effekte ist es nicht möglich, jede potenzielle Wechselwirkung oder auch nur die klinisch relevanten jederzeit im Kopf zu haben [26]. Das Verständnis für grundlegende Mechanismen und Klasseneffekte hilft jedoch dabei, mögliche Arzneimittelinteraktionen im Einzelfall zu bedenken und gegebenenfalls einen gezielten Interaktionstest mithilfe von Interaktionsdatenbanken durchzuführen.

Analgetika und Psychopharmaka werden oft in Kombination eingesetzt. Dies erfolgt entweder gezielt im Rahmen der Schmerztherapie oder ergibt sich aus dem Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung und der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Schmerzbehandlung. Die gleichzeitige Gabe von Analgetika und Psychopharmaka kann sowohl zu pharmakokinetischen als auch zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen. Nachfolgend werden wichtige potenzielle Interaktionen zwischen diesen beiden Arzneistoffgruppen und generelle Aspekte zur klinischen Relevanz von Arzneimittelwechselwirkungen diskutiert.

Serotoninsyndrom

Der Neurotransmitter Serotonin besitzt sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem Bedeutung. Im zentralen Nervensystem moduliert er Aufmerksamkeit, Verhalten und Thermoregulation. Im peripheren Nervensystem beeinflusst Serotonin die gastrointestinale Motilität sowie die Kontraktion der glatten Muskulatur in Blutgefäßen, Bronchien und Uterus. In den Thrombozyten fördert Serotonin die Plättchenaggregation [21, 22, 65].

Serotonin ist ein bekanntes Ziel der antidepressiven Pharmakotherapie. Die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, beispielsweise durch Hemmung der Wiederaufnahme oder eine verstärkte Freisetzung, gehört zu den etablierten antidepressiven Wirkungsmechanismen. Weniger bekannt sind Effekte anderer Substanzgruppen auf den Serotoninspiegel. Bei den Analgetika betrifft dies vor allem verschiedene Vertreter der Opioiden und in der Migränetherapie die Triptane (s. u.).

Werden periphere und zentrale Serotoninrezeptoren überstimuliert, kann sich ein Serotoninsyndrom entwickeln. Klassischerweise tritt dies nach Kombination von zwei oder mehr serotonerg wirksamen Substanzen auf, kann aber auch nach dem Ansetzen oder einer Dosiserhöhung eines serotonerg wirksamen Stoffs vorkommen. Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich ausgeprägt [21–23].

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München, Apotheke Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, E-Mail: Dorothea.Strobach@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Klinische Kennzeichen des Serotoninsyndroms [22]

Symptomkomplex	Beispiele
Kognitive Veränderungen	Z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Angstzustände, Delirium
Autonome Störungen	Z. B. Hyperthermie, Tachykardie, Hypertonie, Diarrhö
Neuromuskuläre Störungen	Z. B. Tremor, Hyperreflexie, Myoklonus, Rhabdomyolyse

Tab. 2. Kriterien zur Diagnostik eines Serotoninsyndroms [33, 87, 88]

Sternbach-Kriterien (A, B und C müssen erfüllt sein)	Hunter-Kriterien
<p>A: Koinzidenz mit Therapiebeginn oder Dosissteigerung einer bekannten serotonergen Substanz; ≥ 3 von 10 Symptomen vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychische Veränderung (Verwirrtheit, Hypomanie) • Agitation • Tremor • Hyperreflexie • Myoklonus • Ataxie • Hyperhidrosis • Diarrhö • Fieber • Schüttelfrost <p>B: Andere Ursache ausgeschlossen (infektiös, metabolisch, Substanzmissbrauch oder -entzug)</p> <p>C: Keine Zugabe oder Dosissteigerung eines Neuroleptikums vor Beginn der Symptomatik</p>	<p>Präsenz eines serotonergen Agens und eine Regel erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontaner Klonus • Induzierbarer Klonus + Agitation oder Hyperhidrosis • Okulärer Klonus + Agitation oder Hyperhidrosis • Tremor + Hyperreflexie • Rigor + Körpertemperatur $> 38^\circ\text{C}$ + okulärer Klonus oder induzierbarer Klonus

Tab. 3. Arzneistoffe, die ein Serotoninsyndrom auslösen können, und zugrunde liegende Mechanismen [nach 22, 23, 41]

Mechanismus	Arzneistoffe (Auswahl)
Verstärkte Serotoninbildung	Tryptophan
Verstärkte Serotoninfreisetzung	Amphetamine, Cocain, Ecstasy, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure
Hemmung der Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	Cocain, Ecstasy, Meperidin, Methadon, Tramadol, Pethidin, Fentanyl, SSRI, SSNRI, TCA, Johanniskraut, Ondansetron, Granisetron, Dextromethorphan
Hemmung des Serotoninabbaus	MAOI
Direkte Serotoninagonisten	Buspiron, Triptane*, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, LSD
Steigerung der Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium

* Triptane: Agonisten an 5-HT_{1B/1D/1F}-Rezeptoren; für Serotoninsyndrom vor allem 5-HT_{2A}, eventuell 5-HT_{1A} von Bedeutung [71];
 SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin); SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetin); TCA: trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin); MAOI: Monoaminoxidase-Inhibitoren (z. B. Tranylcypromin, Moclobemid, Linezolid)

Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Klinisch ist das Serotoninsyndrom durch drei Symptomkomplexe gekennzeichnet: kognitive, autonome und neuromuskuläre Störungen (Tab. 1). Die zunehmende Serotoninaktivität geht mit steigender Schwere der Symptomatik bis hin zu lebensbedrohlicher Toxizität einher [22]. Serointoxizität tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden nach dem auslösenden Faktor, beispielsweise einer Dosiserhöhung oder dem Ansetzen serotonerger Substanzen, auf. Symptome sind bei 60% der Fälle innerhalb von 6 Stunden zu beobachten, bei 75% innerhalb von 24 Stunden [19, 21, 35, 65].

Für die Diagnosestellung können definierte Kriterien nach Sternbach oder Hunter herangezogen werden (Tab. 2). Die Hunter-Kriterien weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf und werden als einfacher in der Anwendung angesehen.

Die Behandlung des Serotoninsyndroms umfasst das Absetzen der serotonergen Medikation und eine adäquate Supportivtherapie. Leichte bis mittelschwere Fälle bessern sich damit meist innerhalb von 24 bis 72 Stunden [23]. In schweren Fällen werden Benzodiazepine verabreicht, die Patienten können intensivpflichtig werden. Gegebenenfalls können Serotoninantagonisten wie Cyproheptadin oder Chlorpromazin (in Deutschland nicht mehr im Handel) gegeben werden [21, 23]. Problematisch im Verlauf sind Substanzen mit langer Wirkdauer wie Tranylcypromin (hemmt irreversibel das serotoninabbauende Enzym Monoaminoxidase; Wirkdauer bis zu 10 Tage) oder der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin (der aktive Metabolit Norfluoxetin hat eine Halbwertszeit von 4 bis 16 Tagen) [22]. Die Gabe von Antipyretika zur Senkung der Körpertemperatur wird nicht empfohlen, da Fieber beim Serotoninsyndrom nicht durch Änderungen in der Temperaturregelung am Hypothalamus, sondern durch exzessive muskuläre Aktivität verursacht wird [21, 104].

Mögliche Auslöser eines Serotoninsyndroms

Eine verstärkte Serotoninwirkung kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden, wobei für manche Substanzen mehrere Wege diskutiert werden (Tab. 3). Einen Einfluss auf den Serotoninspiegel haben neben Analgetika und Antidepressiva auch weitere Substanzen wie Antikonvulsiva, Antipsychotika, Parkinson-Medikamente, das Antibiotikum Linezolid und das Antidot Methylenblau.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva hemmen unspezifisch die Wiederaufnahme von Monoaminneurotransmittern aus dem synaptischen Spalt und beeinflussen zusätzlich verschiedene zentrale Rezeptoren. Der Effekt auf Serotonin ist substanzabhängig: Serotonerge Wirkungen und Serointoxizität sind in der Literatur nur für Clomipramin und Imipramin beschrieben [41]. In vielen Interaktionsdatenbanken wird die Gefahr eines Serotoninsyndroms jedoch als Klasseneffekt der trizyklischen Antidepressiva angegeben.

Opioidanalgetika

Bei den Opioidanalgetika können zwei Gruppen mit unterschiedlichem Interaktionspotenzial unterschieden werden: *Morphinanaloga* (Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon) zeigen keine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung aus dem synaptischen Spalt und werden nicht mit einem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht. *Phenylpiperidin-Opioide* (Tramadol, Methadon, Pethidin, Fentanyl) dagegen beeinflussen den Serotoninspiegel auf einer oder mehreren Ebenen und sind vor allem bei Kombination mit weiteren serotonerg wirksamen Substanzen als Auslöser eines Serotoninsyndroms beschrieben [41, 51].

Triptane

Die Wahrscheinlichkeit eines Serotoninsyndroms unter einer Therapie mit Triptanen wird kontrovers beurteilt. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA veröffentlichte 2006 eine Warnung für die Kombination von Triptanen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) auf der Basis von Fallberichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen [38]. Eine spätere Analyse dieser und zweier weiterer Fälle konnte nach den Sternbach-Kriterien nur bei 7 von 29, nach den Hunter-Kriterien bei keinem der Fälle die Diagnose eines Serotoninsyndroms bestätigen [35]. Soldin et al. berichteten nach einer neueren Analyse auf Basis von FDA-Nebenwirkungsberichten über das Auftreten eines Serotoninsyndroms unter einer Triptan-Monotherapie in vier Fällen und acht weitere Fälle mit Symptomen, die typisch für das Syndrom seien [86]. Die Validität dieser Daten wird allerdings angezweifelt, da die Fälle auf Patientenberichten beruhen und keine Symptombeschreibung und -zuordnung nach etablierten Kriterien enthalten [42]. Während also insgesamt nur wenige Fallberichte

zum Auftreten eines Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und SSRI oder SSNRI publiziert sind, liegen größere prospektive und retrospektive Untersuchungen vor, in denen sich die Kombination der Substanzgruppen als sicher erwiesen hatte [20, 58, 76 u. a.]. Insgesamt wird das Risiko eines Serotoninsyndroms unter der kombinierten Gabe von Triptanen und SSRI als sehr gering oder nicht vorhanden angesehen [42, 74]. Aus Sicherheitsgründen kann auf kurz wirksame Triptane wie Sumatriptan, Rizatriptan oder Zolmitriptan zurückgegriffen werden [74].

Erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI und NSAR

Das in Thrombozyten enthaltene Serotonin fördert die Plättchenaggregation und ist somit für das hämostatische Geschehen nach Verletzungen von Bedeutung. Thrombozyten selbst können kein Serotonin synthetisieren. Es wird angenommen, dass SSRI die Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten hemmen. Durch eine Verarmung an diesem Botenstoff wird die Thrombozytenaggregation vermindert und damit das Risiko für Blutungen erhöht [6, 28, 29, 66, 84]. Weiterhin wird für SSRI eine direkte Steigerung der Magensäureproduktion beschrieben, wodurch Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt gefördert werden können [6]. Die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin) führen durch die Hemmung der Cyclooxygenase-1 zu einer verminderten Produktion gastroprotektiver Prostaglandine und erhöhen so das Risiko für gastrointestinale Erosionen und Ulzera. Dazu können direkte schleimhautschädigende Effekte kommen, wie sie vor allem für Acetylsalicylsäure (ASS) bekannt sind. Im Unterschied zu den übrigen NSAR führt ASS zu einer irreversiblen COX-Hemmung, wodurch mukosenschädigende Effekte verlängert werden, die Plättchenaggregation für deren Lebensdauer vermindert wird und das Risiko gastrointestinaler Blutungen zusätzlich steigt [108].

Studienergebnisse

Verschiedene Studien, Metaanalysen und Reviews ergaben einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI bzw. SSNRI – allein oder in Kombination mit NSAR – und einem erhöhten Blutungsrisiko:

In einer Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien, in die insgesamt 153 000 Patienten eingeschlossen waren, wurde eine Verdoppelung des relativen Risikos gastrointestinaler Blutungen unter SSRI (Odds-Ratio [OR] 2,36), eine Verdreifachung unter NSAR (OR 3,16) und eine Erhöhung um den Faktor 6 (OR 6,33) unter der Kombination aus SSRI und NSAR ermittelt. Das absolute Risiko für den einzelnen Patienten war von den individuellen Risikofaktoren abhängig. Die Number needed to harm (NNH) betrug für Patienten über 50 Jahre unter SSRI 318/Jahr und unter SSRI plus NSAR 82/Jahr. Bei Patienten mit einer Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte war das Risiko deutlich erhöht: Patienten, die Säurehemmer einnahmen und in der Vorgeschichte bereits wegen gastrointestinaler Blutungen stationär aufgenommen werden mussten, wiesen eine NNH von 70/Jahr unter SSRI und 19/Jahr unter SSRI plus NSAR auf [62].

De Abajo et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1 320 Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale

Fallbeispiel 1: Serotonintoxizität

Patient R. P., 64 Jahre: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Pyoderma gangraenosum. Patient schwitzt, zittert, halluziniert seit heute. Könnte eine Arzneimittelinteraktion die Ursache sein?

Derzeitige Medikation: Hydrochlorothiazid, Torasemid, Ramipril, Prednisolon, Pantoprazol, Carbimazol, Citalopram (aktuell erhöht von 10 mg/Tag auf 20 mg/Tag), Ciclosporin, Metformin, Insulin, Fentanyl-TTS 100, Ibuprofen, Amitriptylin.

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Der Patient erhält zwei (fraglich drei) serotonerg wirksame Arzneistoffe: Citalopram (und fraglich Amitriptylin) hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt; Fentanyl hat eine direkt agonistische Wirkung am Serotoninrezeptor. Eine Kombination der drei Wirkstoffe kann eine Serotonintoxizität hervorrufen. Die kürzliche Dosiserhöhung von Citalopram ist als auslösender Faktor wahrscheinlich. Ciclosporin kann zusätzlich den Fentanylabbau hemmen und dadurch dessen Spiegel erhöhen.

Empfehlung: Akut serotonerge Medikation absetzen. Umstellung von Fentanyl auf Morphin oder Analoga in Erwägung ziehen, da hier kein Risiko einer Serotonintoxizität besteht. Überprüfung der Indikation und Dosierung von Citalopram und Amitriptylin.

Blutungen unter der Einnahme von SSRI (OR 1,6) und SSNRI (Venlafaxin; OR 2,9). Das Risiko war ebenfalls erhöht unter der Einnahme von NSAR (OR 2,8) und deutlich erhöht bei Einnahme der Kombinationen NSAR plus SSRI (OR 4,8) oder Glucocorticoide plus SSRI (OR 4,0). Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorantagonisten verringerte das Risiko [29]. Dieser Effekt wurde in zwei weiteren Studien bestätigt [27, 89], während frühere Untersuchungen keine Risikoreduktion durch die Einnahme von Säurehemmern oder Misoprostol gezeigt hatten [70, 109]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 317 824 älteren Patienten wurde ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI für ältere Patienten (> 65 Jahre erhöht, > 80 Jahre stark erhöht) sowie bei gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte ermittelt. Das Risiko hing zudem von der Stärke der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung durch die Antidepressiva ab [101].

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurden über 64 000 neu auf Antidepressiva eingestellte Patienten hinsichtlich des Auftretens von Blutungen beobachtet. Erfasst wurden nicht nur gastrointestinale, sondern auch Uterus-, zerebrale und Blutungen anderer Ursache. Die Antidepressiva wurden nach der Stärke der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (gering, mittel, hoch) eingeteilt und die Blutungsereignisse damit korreliert. Insgesamt wurden 196 Blutungsereignisse beobachtet. Das Risiko einer stationären Aufnahme war bei Einnahme von Antidepressiva mit mittlerer (OR 1,9) und starker (OR 2,6) Wiederaufnahmehemmung erhöht [66].

Die meisten weiteren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zum gastrointestinalen Blutungsrisiko bei Einnahme von SSRI allein oder in Kombination mit NSAR erbrachten ähnliche Ergebnisse [2, 27–31, 48, 91, 105 u. a.]. Es gibt jedoch auch einige Untersuchungen, in denen kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde [25, 34, 92, 103]. Zum Einfluss auf das Risiko von Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts liegen im Vergleich wenige Daten vor [6].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach den Ergebnissen der meisten Studien das relative Risiko für gas-

trointestinale und andere Blutungsereignisse unter der Einnahme von SSRI moderat erhöht ist und bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR oder niedrig dosierter Acetylsalicylsäure weiter steigt. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht nur für die Dauer der Einnahme der SSRI [6]. Das absolute Risiko für den Patienten und damit die klinische Relevanz der Interaktion zwischen SSRI und NSAR in Bezug auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hängt von individuellen Risikofaktoren ab. Besondere Vorsicht ist bei Patienten im höheren Alter (> 65 Jahre, besonders > 80 Jahre) und mit gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte sowie bei Anwendung von Antidepressiva mit starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung geboten. Die gleichzeitige Gabe von Säurehemmern senkt das Blutungsrisiko.

Additive anticholinerge Nebenwirkungen

Anticholinerge Nebenwirkungen treten unter verschiedenen Psychopharmaka und Opioidanalgetika auf. Sie können durch weitere Mechanismen, die über Opioidrezeptoren oder das Prostaglandinsystem (NSAR) vermittelt werden, zusätzlich verstärkt werden (s. u.).

Periphere anticholinerge Effekte umfassen Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardien, Obstipation und Miktionsstörungen. Zu den *zentralen anticholinergen Effekten* gehören unter anderem Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, erhöhte Sturzneigung und Delirium [16, 82]. Verschiedene Untersuchungen zeigen ein kumulatives Risiko vor allem zentraler, aber auch peripherer anticholinergereffekte bei gleichzeitiger Therapie mit mehreren anticholinerg wirksamen Substanzen; besonders empfindlich reagieren alte Patienten [1, 3, 44, 45, 82, 98]. In einer Untersuchung bei älteren Patienten zum Einfluss der kumulativen arzneimittelinduzierten anticholinergen Effekte auf die Schwere eines Deliriums waren unter den 15 häufigsten anticholinerg wirksamen Arzneistoffen fünf Psychopharmaka (Haloperidol, Risperidon, Diazepam, Fluvoxamin, Thioridazin) und vier starke Opioide (Morphin, Codein, Fentanyl, Pethidin) [44].

Fallbeispiel 2: Gastrointestinale Blutung

Patientin F. S., 72 Jahre: Osteoporose, arterielle Hypertonie, unipolare Depression, Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA), akut stationär aufgenommen mit Teerstuhl, gastroscopisch blutendes Magenulkus festgestellt.

Derzeitige Medikation: Ramipril 5 mg 1-mal täglich, Hydrochlorothiazid 25 mg 1-mal täglich, Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg 1-mal täglich, Alendronsäure 70 mg 1-mal wöchentlich, Diclofenac 50 mg 3-mal täglich, Citalopram 20 mg 1-mal täglich.

Gibt es relevante Arzneimittelinteraktionen?

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Sowohl ASS als auch Citalopram erhöhen das Risiko für gastrointestinale Blutungen durch Thrombozytenaggregationshemmung. Diclofenac und orale Alendronsäure erhöhen das Risiko für Magenschleimhautschäden und nachfolgende gastrointestinale Blutungen.

Empfehlung: Verordnung eines Protonenpumpenhemmers. Umstellung des Bisphosphonats auf intravenöse Gabe und Änderung der Schmerztherapie überdenken.

Psychopharmaka

In der Gruppe der Psychopharmaka treten anticholinerge Effekte vor allem unter trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika auf:

- *Trizyklische Antidepressiva* wirken als Wiederaufnahmehemmer für Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt und beeinflussen zusätzlich zentrale postsynaptische Rezeptoren, darunter auch muskarinerge Acetylcholinrezeptoren [16]. Die einzelnen Substanzen der trizyklischen Antidepressiva unterscheiden sich dabei deutlich in der Stärke der anticholinergen Wirkungen: Amitriptylin und Trimipramin zeigen beispielsweise starke anticholinerge Effekte, Desipramin nur geringe. Durch eine gezielte Substanzauswahl kann die anticholinerge Belastung des Patienten deutlich reduziert werden.
- Bei den *Neuroleptika* kommen anticholinerge Effekte vor allem bei Anwendung von Phenothiazinen vor [16]. Als sicher anticholinerg wirksam werden beispielsweise Clozapin, Perphenazin, Chlorpromazin und Thioridazin

eingestuft [63, 81]. Verschiedene Neuroleptika beschleunigen den Abbau von Acetylcholin in den Basalganglien [24].

■ Auch *Benzodiazepine* haben anticholinerge Effekte [81]. Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen wie Verwirrtheit und Delir können durch zusätzliche sedierende Eigenschaften der Psychopharmaka (s. u.) noch negativ beeinflusst werden.

Analgetika

Opioidanalgetika zeigen ebenfalls anticholinerge Wirkungen [24, 61, 97]. Umstellungen auf ein anderes Opioid oder Dosissteigerungen können aufgrund anticholinergischer Effekte ein Delirium auslösen [106]. Anticholinerg bedingte Obstipation und Harnverhalt können durch die über μ - und κ -Rezeptoren vermittelte Hemmung der gastrointestinalen Motilität und Steigerung des Tonus der Blasenmuskulatur [24] weiter verstärkt werden. Die Inzidenz von Harnverhalt unter Morphin-Gabe ist zudem vom Applikationsweg abhängig: Unter oraler Morphin-Gabe tritt akuter Harnverhalt bei weniger als 5%, bei epiduraler oder intrathekalen Gabe bei 15 bis 70% der Patienten auf [32, 64].

NSAR können das Risiko für akuten Harnverhalt über die Hemmung der Prostaglandinsynthese erhöhen. In-vitro-Daten zeigen, dass Prostaglandine Kontraktionen des Detrusormuskels auslösen und so die Blasenentleerung beeinflussen können [66]. In einer Fall-Kontroll-Studie erhöhte sich unter der Einnahme von NSAR das Risiko für akuten Harnverhalt bei Männern über 45 Jahre um den Faktor 2. Der Effekt trat vor allem zu Behandlungsbeginn auf und war dosisabhängig [102].

Bestimmung der anticholinergen Gesamtbelastung

Zum Vergleich der *anticholinergen Potenz* verschiedener Arzneistoffe und zur Bestimmung der *kumulativen anticholinergen Gesamtbelastung* eines Patienten wurden verschiedene Ansätze gewählt: Minzenberg et al. ermittelten für Psychopharmaka einen pharmakologischen Index auf der Basis von In-vitro-Daten zur anticholinergen Wirkung am ZNS und einen klinischen Index, der durch zehn erfahrene Psychiater eingeschätzt wurde [67]. Ebenfalls auf der Basis von Expertenmeinungen und im Abgleich mit Literaturangaben entwickelten Han et al. einen häufig verwendeten anticholinergen Score, bei dem die Substanzen in Stufen von 0 (keine anticholinergen Eigenschaften) bis 3 (deutliche anticholinerge Effekte) eingeteilt werden. Die anticholinerge Gesamtbelastung eines Patienten lässt sich durch Addition der Einzelwerte ermitteln (Tab. 4) [44, 45]. Mit einem ähnlichen Vorgehen erstellten Rudolph et al. eine anticholinerge Risikoskala, bei der ebenfalls Punkte von 0 bis 3 zur anticholinergen Potenz von Arzneistoffen vergeben werden (Tab. 4) [82]. Für den klinischen Einsatz ist zu bedenken, dass keine der vorhandenen Listen vollständig ist und weitere additive Effekte über Opioidrezeptoren und das Prostaglandinsystem darin nicht berücksichtigt werden.

Rudd et al. diskutierten in einem Übersichtsartikel verschiedene Methoden zur Bestimmung der anticholinergen Belastung von Patienten [81]. Für die klinische Praxis als einzig sinnvoll erachteten sie den Einsatz von Arzneimittel-listen mit Angabe der anticholinergen Potenz (wie in Tab. 4

Tab. 4. Anticholinerge Potenz von Opioiden und Psychopharmaka (Auswahl)

Arzneistoff	Anticholinerg Score* [45]	Anticholinerge Risikoskala* [82]
Alprazolam	1	
Amantadin		2
Amitriptylin	3	3
Bupropion	1	
Carbamazepin	1	
Chlordiazepoxid	1	
Chlorpromazin	3	3
Clozapin		2
Codein	1	
Desipramin	2	2
Diazepam	1	
Doxepin	3	
Fluoxetin	1	
Haloperidol		1
Hydrocodon	2	
Imipramin	3	3
Methadon	2	
Mirtazapin		1
Morphin	1	
Nortriptylin	3	2
Olanzapin	1	2
Oxycodon	1	
Paroxetin	2	1
Perphenazin	2	3
Phenobarbital	1	
Pramipexol		1
Prochlorperazin	2	2
Promethazin		3
Quetiapin	2	1
Risperidon	1	1
Sertralin	1	
Thioridazin	3	3
Tramadol	2	
Trazodon	1	1
Triazolam	1	
Venlafaxin	1	
Ziprasidon		1

* Skalen von 0 bis 3; 0=keine anticholinergen Eigenschaften; 3=deutliche anticholinerge Eigenschaften; die anticholinerge Gesamtbelastung wird durch Addition der Punkte ermittelt

dargestellt) unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten. Dabei müssen Faktoren wie Dosierung, Applikationsweg, gegebenenfalls erreichte ZNS-Konzentration, weitere Arzneimittelinteraktionen mit Einfluss auf die anticholinergen Arzneistoffe und eingeschränkte Organfunktionen beachtet werden.

Patienten mit einem entsprechenden Arzneimittelregime sollten vor allem zu Beginn der Therapie hinsichtlich additiver anticholinergischer Nebenwirkungen gut überwacht werden. Da diese subjektiv oft als sehr störend empfunden werden, können sie die Compliance des Patienten deutlich senken. Zentrale Effekte wie Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Verschlechterung einer Demenz können vor allem bei älteren Patienten leicht übersehen oder als „altersbedingt“ hingenommen werden.

Additive sedierende Effekte

Die sedierenden Eigenschaften von Arzneistoffen wie Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antidepressiva, Antiepileptika und Opioiden können therapeutisch sinnvoll sein oder sich als unerwünschte Arzneimittelwirkung äußern. Bei der Kombination sedierender Substanzen kann es zu kumulativen Effekten kommen, die sich als Störungen der Kognition, Erinnerungsfähigkeit und Funktionalität im Alltag äußern. Die Patienten fühlen sich benommen, schläfrig und sind psychomotorisch eingeschränkt. Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich; besonders sensibel reagieren alte Patienten [26, 49, 90].

Für die Abschätzung der sedierenden Wirkung einer Kombinationstherapie und eine gezielte Substanzauswahl wären konkrete Angaben zu den kumulativen sedierenden Effekten hilfreich. Die Quantifizierung kumulativer sedierender Wirkungen ist jedoch nicht einfach, da unterschiedliche Wirkungsmechanismen beteiligt sind [85]. Dazu gehören

Tab. 5. Sedierende Potenz von Antidepressiva (Auswahl) [nach 16]

Substanz	Sedierende Wirkung
Agomelatin	+
Amitriptylin	+++
Bupropion	0
Citalopram/Escitalopram	0
Clomipramin	+
Desipramin	0
Doxepin	+++
Duloxetin	0
Fluoxetin	0
Fluvoxamin	0
Imipramin	+
Mirtazapin	++
Moclobemid	0
Nortriptylin	0
Paroxetin	0
Sertralin	0
Tranlycypromin	0
Trazodon	++
Trimipramin	+++
Venlafaxin	0

+++ häufig bis regelmäßig; ++ mäßig häufig; + selten; 0 unerheblich oder nicht vorhanden

Agonismus am GABA-System (GABA: Gamma-Aminobuttersäure), Blockade von H₁-Rezeptoren, Antagonismus oder Agonismus an Alpha-1- und -2-Rezeptoren und Stimulation von Opioid-μ-Rezeptoren [90]. In der Literatur sind verschiedene Modelle zur Quantifizierung der kumulativen Sedierung publiziert, die sich hinsichtlich der berücksichtigten Arzneistoffe, der zugeordneten sedierenden Potenz und der Praxistauglichkeit unterscheiden [46, 49, 60, 85, 107]. Eines der Modelle berücksichtigt nicht die Dosierung [58], die aber als wesentlich für die Entstehung und die Stärke einer unerwünschten Arzneimittelwirkung angesehen wird [68]. Bisher wurden die Modelle im Rahmen pharmakoepidemiologischer Studien eingesetzt, keines ist in prospektiven Studien zur Verminderung von Nebenwirkungen oder in der täglichen Praxis validiert [90]. Für häufig wiederkehrende Arzneistoffkombinationen oder bei kritisch kranken Patienten bietet es sich an, eines der Modelle einmal anzuwenden, um einen Überblick über die kumulative sedierende Potenz eines Arzneistoffregimes zu erhalten.

- Bei den *Antidepressiva* gibt es große Unterschiede hinsichtlich der sedierenden Wirkung; einen Überblick gibt **Tabelle 5**.
- Die sedierenden Wirkungen verschiedener *Antiepileptika* wie Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin sowie der *Opiode* sind vor allem zu Behandlungsbeginn und bei Verwendung höherer Dosen ausgeprägt [24].
- Auch bei den *Neuroleptika* treten Müdigkeit und Konzentrationsminderung oft nur vorübergehend auf und es gibt große Substanzunterschiede. Typisch ist die Nebenwirkung vor allem für die niedrigpotenten konventionellen anticholinerg bzw. antihistaminerg wirksamen Antipsychotika, beispielsweise Promazin, Chlorprothixen, Melperon und Levomepromazin. Deutliche Unterschiede gibt es bei den atypischen Neuroleptika: Stark sedierend sind beispielsweise Clozapin, Olanzapin und (initial) Quetiapin, während dies bei Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon und Sertindol nicht der Fall ist [16, 37, 63].
- Bei den *Benzodiazepinen* sind die sedierenden Effekte stark abhängig von der Dosierung und Gewöhnung des Patienten. Wichtig ist auch die Beachtung der sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten: Bei langwirksamen Substanzen mit aktiven Metaboliten kann es zur Akkumulation und den bekannten Hang-over-Effekten kommen [24].

Besonders beim Ansetzen einer sedierenden Substanz sollte die bestehende Medikation des Patienten auf bereits vorliegende sedierende Eigenschaften überprüft und der Patient nach entsprechenden Nebenwirkungen gefragt werden. Dass gerade zu Behandlungsbeginn unter verschiedenen Arzneistoffen eine sedierende Wirkung eintreten kann, sollte den Patienten kommuniziert werden, um die Compliance nicht zu gefährden.

Kardiovaskuläre Effekte

Eine *Verlängerung des QT-Intervalls* im EKG ist mit einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere vom Typ Torsade de Pointes, verbunden [5]. Die Kombination verschiedener Substanzen mit QT-Zeit-verlängernder Wirkung erhöht das Risiko und sollte insbesondere bei

Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z. B. Bradyarrhythmien, Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender Myokardinfarkt, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) vermieden werden [11]. Diese Nebenwirkung ist für verschiedene Antipsychotika (z. B. Quetiapin, Ziprasidon [63]) und Antidepressiva (z. B. SSRI), aber auch für das Opioidanalgetikum Methadon bekannt [5, 77]. Die Anwendung von Methadon wird bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Long-QT-Intervall nicht empfohlen [77]. Im Oktober 2011 gab es einen Rote-Hand-Brief zu dem SSRI Citalopram: Der Arzneistoff kann dosisabhängig zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen; die Anwendung ist kontraindiziert bei bekannter QT-Zeit-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom. Die empfohlene maximale Tagesdosis für Erwachsene wurde auf 40 mg gesenkt, für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt sie 20 mg [80].

Hypotonie ist eine bekannte Nebenwirkung verschiedener Psychopharmaka wie Antidepressiva und Neuroleptika sowie von Opioiden [16, 24]. Bei kombinierter Therapie mit mehreren blutdrucksenkenden Substanzen kann es zu verstärkter orthostatischer Dysregulation kommen, auf die vor allem ältere Patienten empfindlicher reagieren, so dass das Risiko für Stürze erhöht ist [26].

Pharmakokinetische Interaktionen

Von den pharmakokinetischen Interaktionen spielen Wechselwirkungen auf der Ebene der Metabolisierung die größte Rolle. Im Infokasten „Basiswissen Metabolisierung“ sind die Grundlagen zur Verstoffwechslung über das Cytochrom-P450-System und durch Glucuronidierung sowie zu Membrantransportern zusammengefasst.

Metabolisierung und pharmakokinetisches Interaktionspotenzial von Analgetika und Psychopharmaka

Opioide

Die meisten Opioide werden über ein oder mehrere Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme metabolisiert (Tab. 6). Eine Ausnahme bildet Morphin, das durch UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs; 2B7 und 1A3) zu Morphin-3-Glucuronat (ca. 55%; neuroexzitatorisch, antianalgetisch) und Morphin-6-Glucuronat (ca. 15%; stärker analgetisch als Morphin) verstoffwechselt wird, während das CYP-System keine oder eine sehr geringe Rolle spielt [7, 89]. Genetischer Polymorphismus von UGT2B7 kann Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Morphin beeinflussen [39]. Der klinische Effekt einer UGT-Hemmung ist aufgrund der Metabolisierung zu zwei gegensätzlich wirkenden Produkten schwer vorhersehbar. Bei gleichzeitiger Gabe von Diclofenac, einem potenten UGT-Inhibitor, wurde eine Abnahme des Morphin-Bedarfs um 20 % berichtet [95]. Auch die dem Morphin strukturell ähnlichen Substanzen Codein, Dihydrocodein und Hydromorphon werden durch UGTs metabolisiert [7, 8, 89, 99]. Diclofenac hemmte in vitro die Glucuronidierung von Dihydrocodein um 70%, die klinische Bedeutung ist unklar [54]. Auch das Anästhetikum Ketamin

Infokasten: Basiswissen Metabolisierung

Das Cytochrom-P450-(CYP)-System

Das CYP-System umfasst eine Gruppe von Isoenzymen, die für die oxidative Metabolisierung unter anderem von Arzneistoffen verantwortlich sind [18]. Etwa 75 % aller Arzneistoffe unterliegen einer oxidativen Metabolisierung durch das CYP-System, etwa die Hälfte davon durch die Isoform CYP3A4 [10]. CYP-Isoenzyme können spezifisch inhibiert oder induziert werden. Bis zu 40% aller pharmakokinetischen Interaktionen beruhen auf einer Inhibition des Cytochrom-P450-Systems [10]. Arzneistoffe können Substrat eines oder mehrerer Isoenzyme sein, bei Hemmung eines Abbaueggs können teilweise verstärkt Alternativen genutzt werden. Die Aktivität einiger Isoenzyme ist genetisch bedingt unterschiedlich ausgeprägt.

UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

UGTs übertragen aktivierte Glucuronsäure auf Substrate. Dies führt im Allgemeinen zu inaktiven, besser renal eliminierbaren Substanzen. In Ausnahmefällen entstehen aber auch aktive oder sogar potentere Metaboliten. Wie die CYP-Isoenzyme liegen UGTs in verschiedenen Familien und Subfamilien vor, die sich wiederum aus spezifischen Isoformen zusammensetzen. Die einzelnen UGTs können in ihrer Aktivität durch Arzneistoffe beeinflusst werden [36, 55, 78, 94].

Transporter

Transporter ermöglichen den Durchtritt endogener und exogen zugeführter Substanzen durch biologische Membranen. Sie sind von der Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt bis zum Übertritt in Leber und Niere zur Metabolisierung bzw. Elimination am pharmakokinetischen Geschehen beteiligt. Sie vermitteln (oder vermindern als Effluxpumpen) auch die Arzneistoffaufnahme in bestimmte Kompartimente, beispielsweise in den Liquor oder in Blutzellen [17, 79, 83]. Zu den wichtigsten Transporterfamilien gehören die „ATP-binding cassette transporter“ (ABC-Transporter) und die „solute carrier family of proteins“ (SLCs) [17, 79]. Der bekannteste Vertreter der ABC-Transporter ist das P-Glykoprotein, das auch als „multi drug resistance 1“ (MDR1) oder ABCB1 bezeichnet wird [17].

inhibiert konzentrationsabhängig verschiedene UGTs und kann In-vitro-Daten zufolge bereits in subanästhetischen, analgetischen Dosen zu einer klinisch signifikanten Abnahme der Metabolisierung von Codein führen [99].

Durch Inhibition oder Induktion von CYP-Isoenzymen, die an der Metabolisierung von Opioiden beteiligt sind, kann deren Wirkung klinisch signifikant verändert werden. Dies trifft auf viele Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika zu (s. u.).

NSAR und Paracetamol

Die klassischen NSAR werden hauptsächlich in der Leber über oxidative Veränderungen und Glucuronidierung metabolisiert; wesentlich beteiligt sind CYP2C8 und 2C9 [96]. Tabelle 7 bietet einen kurzen Überblick über ausgewählte Substanzen.

Paracetamol wird praktisch vollständig in der Leber zu Glucuronsäurekonjugaten (55%) und Schwefelsäurekonjugaten (30%) metabolisiert, die dann renal eliminiert werden. Bei normaler Dosierung wird Paracetamol in geringem Umfang über CYP-Isoenzyme, vor allem CYP2E1, in den reaktiven Metaboliten N-Acetyl-p-Benzchinonimin

Tab. 6. Hauptabbauwege wichtiger Opiode [nach 7–9, 89]

Substanz	Metabolisierung	Kommentar
Buprenorphin	CYP3A4	Metaboliten werden weiter durch UGTs verstoffwechselt
Codein	CYP3A4 (10%) CYP2D6 (5%) UGTs (80%)	
Dihydrocodein	CYP2D6 und 3A4 (5–10%) UGTs 85%	
Fentanyl	CYP3A4	
Hydrocodon	CYP2D6 CYP3A4	Weitere oxidative Enzyme (nicht CYP) und UGTs beteiligt
Methadon	CYP3A4 (stark) CYP2B6 (schwach)	
Morphin	UGTs	
Oxycodon	CYP2D6 CYP3A4	Metaboliten werden weiter durch UGTs verstoffwechselt
Pethidin	CYP2B6 und 3A4 (stark) CYP2C19 (schwach)	
Tramadol	CYP2D6 (stark) CYP2B6 und 3A4 (schwach)	Bildung des aktiven Metaboliten durch CYP2D6

CYP: Cytochrom-P450; UGTs: UDP-Glucuronosyltransferasen

Tab. 7. Metabolisierung von ausgewählten NSAR [50, 53, 96]

Substanz	Metabolisierung (Hauptweg)	Anmerkungen
Acetylsalicylsäure	Hydrolyse zu Salicylsäure; diverse weitere Wege (CYP-Oxidation, Glucuronidierung, Glycin-Konjugation)	Induziert CYP2C19
Celecoxib	CYP2C9	Inhibiert CYP2D6 und UGTs
Diclofenac	CYP2C9; Glucuronidierung	Inhibiert CYP1A2, 2C9 und 3A4
Ibuprofen	CYP2C8 und 2C9; Glucuronidierung	Inhibiert CYP2C8 und 2C9
Indomethacin	CYP2C9	Inhibiert CYP2C8 und 2C9
Metamizol	Hydrolyse; Acetylierung	Induziert CYP2B6 und 3A4
Piroxicam	CYP2C9 und 2C19; Glucuronidierung	

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; CYP: Cytochrom-P450; UGTs: UDP-Glucuronosyltransferasen

Tab. 8. CYP-Isoenzym 2C9: Psychopharmaka und Analgetika als Inhibitoren, Induktoren und Substrate (Beispiele) [50, 53]

Inhibitoren	Induktoren	Substrate
<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac • Fluvoxamin • Sertralin • Topirammat • Valproinsäure 	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin • Phenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin u. a. TCA • Celecoxib • Diclofenac • Dronabinol • Fluoxetin • Ibuprofen • Mirtazapin

TCA: trizyklische Antidepressiva

umgewandelt, der normalerweise durch Glutathion über dessen SH-Gruppe inaktiviert und renal eliminiert wird. Bei Überdosierung kann es zu einer Sättigung dieses Abbaueggs und Akkumulation des reaktiven Metaboliten mit Leberzellschäden kommen [4]. Als Nebenabbaueg können weitere CYP-Isoenzyme an der Verstoffwechslung beteiligt sein [53]. Die gleichzeitige Gabe von enzyminduzierenden Antiepileptika (s. u.) führt zu einer deutlich verstärkten Metabolisierung von Paracetamol, wahrscheinlich durch eine vermehrte Glucuronidierung und Oxidation. In verschiedenen Fallberichten werden unter der Kombination hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben, die wahrscheinlich durch eine verstärkte Bildung des reaktiven Metaboliten bedingt sind [12].

Eine pharmakokinetische Interaktion auf der Ebene der Elimination besteht zwischen Lithium und NSAR. Lithium wird zur Behandlung manischer Episoden und als Phasenprophylaktikum bei bipolaren Störungen oder Depressionen eingesetzt. Es wird ausschließlich renal eliminiert und weist eine enge therapeutische Breite auf. NSAR, auch Coxibe, können zu erhöhten Lithiumspiegeln bis hin zur Toxizität führen. Als Mechanismus wird die Abnahme der Nierenfunktion durch die Prostaglandinsynthesehemmung und damit eine verminderte renale Elimination von Lithium angenommen. Bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, sollte beim An- oder Absetzen von NSAR der Lithiumspiegel überwacht werden [16, 73].

Antiepileptika

Ältere Vertreter der Gruppe werden auch als enzyminduzierende Antiepileptika bezeichnet: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wirken als starke Induktoren verschiedener CYP-Isoenzyme, UGTs und Epoxidhydrolasen [69]. Sie erhöhen die Metabolisierung zahlreicher Substanzen und führen so zu klinisch signifikanten Interaktionen mit vielen Arzneistoffen, darunter auch den Opioiden. Eine Langzeitbehandlung mit unterschiedlichen Kombinationen enzyminduzierender Antiepileptika erhöhte beispielsweise den Bedarf an Fentanyl zur Anästhesie um 48 bis 144% [93]. Nach dem Ansetzen enzyminduzierender Antiepileptika bei bestehender Therapie mit Methadon oder anderen Opioiden sind Entzugssymptome beschrieben [13, 14].

Valproinsäure, ebenfalls eines der älteren Antiepileptika, wirkt dagegen als starker Inhibitor der CYP-Isoenzyme 3A4 und 2C9 und schwacher Inhibitor von 2C19 und 2D6 [53, 72]. Obwohl sich theoretisch pharmakokinetische Interaktionen ergeben, führt Valproinsäure nach Literaturangaben nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Opioid-Wirkungen [14].

Das pharmakokinetische Interaktionspotenzial neuerer Antiepileptika ist dagegen wesentlich geringer. Mit wenigen Ausnahmen beeinflussen sie CYP-Isoenzyme nicht und werden nicht über diese metabolisiert [71, 72].

Die Effekte auf die CYP-Isoenzyme sind auch beim Absetzen der älteren Antiepileptika unbedingt zu beachten. In einem Fallbericht wird beispielsweise eine Methadon-induzierte Atemdepression nach Absetzen von Carbamazepin beschrieben. Der Patient wurde später mit ausreichend analgetischer Wirkung auf ein Drittel der ursprünglichen Methadon-Dosis eingestellt [15].

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine werden umfangreich über verschiedene CYP-Isoenzyme verstoffwechselt und weisen ein hohes Interaktionspotenzial mit Inhibitoren oder Induktoren der jeweils beteiligten Isoenzyme auf. Einige Antidepressiva können auch Inhibitoren an CYP-Isoenzymen sein, beispielsweise Fluvoxamin (CYP1A2, 2C9, 2C19), Fluoxetin (2D6, 3A4), Paroxetin (2D6), Moclobemid (2D6) und Tranylcypropromin (2C19). Das Neuroleptikum Haloperidol wirkt ebenfalls als Inhibitor (CYP2D6 und 3A4) [16]. Haloperidol selbst wird hauptsächlich durch Glucuronidierung, aber auch durch Reduktion und CYP-3A4-Oxidation verstoffwechselt [57]. Johanniskraut ist ein bekannter Induktor von CYP3A4 und P-Glykoprotein [53]. Zur Verdeutlichung des komplexen Zusammenspiels der CYP-Beeinflussung bei Kombinationstherapien sind in **Tabelle 8** exemplarisch Psychopharmaka und Analgetika als Inhibitoren, Induktoren und Substrate des CYP-Isoenzym 2C9 aufgeführt.

Klinische Relevanz pharmakokinetischer Interaktionen

Die Beachtung pharmakokinetischer Interaktionen ist in verschiedener Hinsicht eine Herausforderung. Es ist aufgrund der Vielzahl an Substanzen und Kombinationen und des ständig wachsenden Wissens um die Arzneistoffmetabolisierung unmöglich, alle denkbaren Wechselwirkungen auf dieser Ebene zu überblicken. Tabellen und Datenbanken mit einer Einordnung der Substanzen als Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von Isoenzymen können eine Hilfe sein. Einige Quellen enthalten jedoch nur pauschale Angaben zu den CYP-Isoenzymen und differenzieren nicht nach theoretischen und klinisch beobachteten Wechselwirkungen. Nicht jede theoretisch mögliche pharmakokinetische Interaktion ist jedoch von klinischer Relevanz. Wichtige Aspekte für die Bewertung sind [47, 100]:

- Handelt es sich bei den Angaben zur Enzymbeeinflussung um In-vitro- oder In-vivo-Daten?
- Liegen Fallberichte oder Studien zur Kombination vor und wie sicher ist ein postulierter Zusammenhang?
- Ist die Wirkung eines Inhibitors oder Induktors stark, mittel oder schwach?
- Verfügt eine Substanz über nur einen Abbauweg, der gehemmt wird, oder sind alternative Wege vorhanden?
- Wie ist das Zusammenspiel gleichzeitig gegebener Induktoren und Inhibitoren?
- Wie ist der zeitliche Verlauf der Interaktion zu beurteilen?
- Wenn sich die Interaktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) äußert: Sind die Dosierungen so hoch, dass diese in Erscheinung treten wird?
- Welche patientenindividuellen Faktoren (z. B. Niereninsuffizienz) liegen vor, die eine mögliche Arzneistoffakkumulation beschleunigen würden?
- Welche weiteren Substanzen erhält der Patient, die eine mögliche UAW weiter verstärken?

Diese – nicht vollständige – Liste verdeutlicht, dass für die Umsetzung von Interaktionsangaben in die klinische Praxis nicht einfach das Ergebnis einer Wechselwirkungsdatenbank pauschal übertragen werden darf. Entscheidend ist immer das klinische Bild: Sind keine unerwünschten

Arzneimittelwirkungen oder mangelnde Wirksamkeit von Arzneistoffen bei einem Patienten zu beobachten, muss die Kombinationstherapie auch bei in der Literatur beschriebenen Wechselwirkungen nicht umgestellt werden. Informationen zu pharmakokinetischen Interaktionen können dagegen ein wichtiger Hinweis auf die mögliche Ursache unerwarteter oder fehlender Arzneimittelwirkungen sein.

Zeitfaktoren

Von großer Bedeutung für die klinische Relevanz und die Umsetzung von Informationen zu pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen sind verschiedene Zeitfaktoren: Enzyminduktionen spielen sofort eine Rolle, wenn die induzierende Substanz bereits eingenommen wird und ein zweiter Arzneistoff neu hinzukommt. Wird ein Enzyminduktor dagegen neu angesetzt, tritt der Effekt auf andere Substrate oft erst verzögert ein. Die Induktion von CYP-Isoenzymen kann über unterschiedliche Mechanismen, wie veränderte Gentranskription oder Proteinstabilisierung, erfolgen und sich schnell oder langsam, reversibel oder irreversibel manifestieren [40, 59]. Carbamazepin beispielsweise induziert CYP-Isoenzyme durch eine erhöhte Gentranskription. Die Enzyminduktion nimmt in den ersten Tagen bis Wochen stetig zu, nach Absetzen kann der Effekt noch zwei bis drei Wochen fortbestehen [59, 75]. Carbamazepin wird auch als sogenannter „Autoinduktor“ bezeichnet, da es seine eigene Clearance zwischen Tag 1 und 150 durch Enzyminduktion verdoppelt [100].

Auch die Halbwertszeit eines Enzyminduktors oder -inhibitors beeinflusst den Zeitverlauf dieses Effekts: Die Induktion von CYP3A4 durch Phenobarbital zeigte signifikante Werte für die Metabolisierung anderer Arzneistoffe erst an Tag 13 der Gabe; nach Absetzen verstrich der gleiche Zeitraum bis zur Normalisierung. Als Ursache wird die mit 99 Stunden lange Plasmahalbwertszeit von Phenobarbital angesehen,

Fallbeispiel 3: Pharmakokinetische Interaktionen

Patient A. D., 52 Jahre: schwere Osteoporose mit Wirbelkörperbruch, unipolare Depression. Stationär zur Neueinstellung der antidepressiven Therapie, neu Duloxetin angesetzt. Patient klagt über Schmerzen, Analgetika (Dosierung unverändert) würden nicht mehr helfen. Besteht eine Arzneimittelinteraktion?

Derzeitige Medikation: Doxepin, Levothyroxin, Alendronat 70 mg 1-mal wöchentlich, Omeprazol, Tolperison, Tramadol retard, Metamizol, neu Duloxetin.

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Tramadol wird durch das CYP-Isoenzym CYP2D6 in den aktiven, analgetisch 200-mal stärker wirkenden Metaboliten O-Desmethyltramadol umgewandelt. Duloxetin ist ein Inhibitor am CYP-Isoenzym CYP2D6 und vermindert so die analgetische Wirkung von Tramadol. Doxepin und Tolperison sind Substrate des CYP2D6, ihre Metabolisierung kann vermindert, die Wirkspiegel und damit die Nebenwirkungsrate erhöht sein (z. B. anticholinerge Effekte, Sedierung, Muskelschwäche).

Empfehlung: Bei psychiatrischer Notwendigkeit von Duloxetin Wechsel von Tramadol auf ein anderes Analgetikum (z. B. Morphin) überlegen. Patient auf verstärkte Nebenwirkungen von Doxepin und Tolperison überwachen, gegebenenfalls Dosis anpassen.

durch die erst nach Tagen ein Steady-State mit klinisch signifikanter Wirkung auf die CYP-Induktion erreicht wird [59]. Fluoxetin wird zu einem langwirksamen Metaboliten (Norfluoxetin, Halbwertszeit 4 bis 15 Tage) verstoffwechselt, der als signifikanter Inhibitor von CYP2D6 wirkt. Auch nach Absetzen von Fluoxetin kann eine klinisch relevante CYP2D6-Hemmung noch etwa zwei Wochen bestehen [16]. Die gelegentliche oder nur kurzfristige Einnahme eines CYP-Induktors führt in der Regel nicht zu klinisch relevanten Veränderungen in der Metabolisierung anderer Substanzen. CYP-Inhibitoren können dagegen auch nach einmaliger Einnahme bereits wirksam sein. Die Inhibitoren können inaktive, stabile Komplexe mit dem Enzym bilden, der Effekt kann bereits nach Stunden oder erst nach ein bis drei Tagen auftreten [59].

Pharmakokinetische Interaktionen gehören zu den gravierenden und schwer überschaubaren Wechselwirkungen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. Das Wissen über kritische Abbauwege und typische Enzyminduktoren und -inhibitoren ist wichtig, um gezielt einen Interaktionstest mithilfe von Datenbanken anzustreben.

Zusammenfassung

Analgetika und Psychopharmaka können auf verschiedenen Ebenen klinisch relevante Interaktionen aufweisen. Das erhöhte Blutungsrisiko unter der gemeinsamen Gabe von SSRI und NSAR muss vor allem für Risikopatienten berücksichtigt werden. Die Gefahr eines Serotoninsyndroms unter Opioiden und weiteren serotonerg wirksamen Arzneistoffen kann durch die Auswahl des richtigen Opioids umgangen werden. Das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch additive anticholinerge und sedative Effekte sollte möglichst gering gehalten werden – auch hier ist eine gezielte Substanzauswahl wichtig. Für die Berücksichtigung der pharmakokinetischen Interaktionen sollte man sich typische Abbauwege und bekannte, stark interagierende Substanzen vergegenwärtigen, um dann gegebenenfalls patientenindividuell einen Interaktionstest anzustreben. Die klinische Bedeutung von Arzneimittelwechselwirkungen wird allgemein eher unterschätzt. Bei unerwar-

teten Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung von Arzneistoffen sollte immer eine Arzneimittelinteraktion in Betracht gezogen und ein Interaktionstest durchgeführt werden. Die Durchführung eines Interaktionstests ist ebenfalls empfehlenswert, wenn Substanzen mit einem bekannt hohen pharmakokinetischen Interaktionspotenzial oder einer geringen therapeutischen Breite eingesetzt werden. Kritische Punkte sind dabei sowohl das An- als auch das Absetzen der Arzneistoffe. Patienten reagieren möglichen Interaktionen gegenüber unterschiedlich sensibel und erhalten Arzneimittel in unterschiedlicher Dosierung oder Zeitabfolge. Bei der Auswertung von Arzneimittelinteraktionsdatenbanken ist deshalb immer zu bedenken, dass nicht eine Warnung vor einer potenziellen Wechselwirkung, sondern das klinische Erscheinungsbild des Patienten entscheidend ist. Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist ein wesentlicher Punkt der Pharmakovigilanz, der Wachsamkeit im Umgang mit Arzneimitteln. Kombinationstherapien von Analgetika und Psychopharmaka können so sicher und zum Nutzen des Patienten eingesetzt werden.

Interessenkonflikterklärung

Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Clinically significant drug-drug interactions between analgesics and psychotropics

Combining analgesic and psychotropic drugs can lead to pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions. Under treatment with several serotonergic substances serotonin syndrome can occur, e.g. with certain opioids and antidepressant drugs. Serotonin reuptake inhibitors also affect the serotonin level in platelets, this can raise the risk for gastrointestinal bleeding especially in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Anticholinergic effects and sedation are common side effects of psychotropic but also analgesic drugs with possible additive results. A wide range of interactions between analgesics and psychotropics can occur during metabolism, especially via the cytochrome-P-system. The clinical relevance of warnings on drug interactions from data banks has always to be judged for the individual patient.

Key words: Drug-drug interaction, analgesics, psychotropics

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 03/2012.

Therapiehinweise

Hämodialyse

rt-PA zur Blockade von Hämodialyse-Kathetern

In einer multizentrischen randomisierten Studie mit 225 Hämodialyse-Patienten mit einem getunnelten zentralen Venenkatheter traten bei Patienten, die als Blocklösung einmal pro Woche rekombinanten Gewebefibrinolyse-aktivator (rt-PA, Alteplase) und zweimal pro Woche Heparin erhielten, weniger Funktionsverluste des Katheters und Bakteriämien auf als bei Patienten, die dreimal pro Woche nur Heparin als Blocklösung erhielten. Nach den Empfehlungen der GHIA (Gefäßzugänge für die Hämodialyse: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe) sollten permanente zentrale Venenkatheter zur chronischen Dialysebehandlung als letzte Möglichkeit angelegt werden, falls ein anderer permanenter Zugang (native arteriovenöse Fistel oder Prothesenshunt) oder eine Peritonealdialyse nicht möglich ist (Evidenzgrad III) [3].

18% aller Hämodialyse-Patienten haben einen zentralen Venenkatheter, da sie entweder zu Beginn der Dialyse noch keinen funktionierenden peripheren Gefäßzugang besitzen oder die vorhandenen Gefäßzugänge nicht mehr geeignet sind. 2008 haben in den USA 74% aller Patienten, bei denen zum ersten Mal eine Hämodialyse durchgeführt wurde, einen zentralen Venenkatheter erhalten [2].

Bei zentralen Venenkathetern sind *Thrombosen* und *Infektionen* die häufigsten Komplikationen. Ungefähr die Hälfte aller Hämodialyse-Katheter sind nach einem Jahr nicht mehr funktionsfähig; etwa zwei Drittel davon aufgrund einer Thrombose. Auch durch zentrale Venenkatheter hervorgerufene Infektionen sind mit unerwünschten Komplikationen verbunden; so gehört eine Sepsis zu den häufigsten Todesursachen bei Hämodialyse-Patienten [1].

Um zwischen den einzelnen Hämodialyse-Sitzungen Thrombosen und Katheter-assoziierte Infektionen zu vermeiden, wird in den zentralen Venenkatheter eine sogenannte Blocklösung eingebracht, die bis zur nächsten Dialyse im Katheter verbleibt. Derzeit werden vor allem unfraktioniertes Heparin, Trinatriumcitrat-Lösungen oder Fertigpräparate wie TuroLock® (Cyclo-Taurolidin plus 4%ige Citratlösung mit/ohne Heparin oder Urokinase) verwendet.

Zur Verhinderung einer Katheter-assoziierten Infektion ist Heparin nicht geeignet – hierfür werden hochprozentige Citrat-Lösung oder Taurolidin verwendet [3]. Bei der Vermeidung von Katheterthrombosen war Heparin in vielen kleineren Studien vergleichbar wirksam wie Citrat. Die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenfunktionshemmern zur Vermeidung einer Thrombose ist momentan nicht ausreichend geklärt.

Rekombinanter Gewebefibrinolyse-aktivator (rt-PA, Alteplase) wurde bislang hauptsächlich zur Behandlung einer Katheterthrombose verwendet. Nur in einer kleinen Studie konnte eine bessere Wirksamkeit von Alteplase im Vergleich mit Heparin als Blocklösung gezeigt werden. Da Alteplase sehr teuer ist und die Gefahr von Blutungen besteht, wurden in der PreCLOT (Prevention of dialysis catheter lumen occlusion with rt-PA versus heparin)-Studie Wirksamkeit und Sicherheit dieses Wirkstoffs im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin bei Hämodialyse-Patienten mit einem getunnelten zentralen Venenkatheter untersucht [1].

Studienziel und -design

In diese multizentrische kanadische Studie wurden 225 Patienten eingeschlossen, die einen getunnelten zentralen Venenkatheter erhalten hatten.

Die Patienten mussten dreimal wöchentlich über voraussichtlich mindestens sechs Monate dialysiert werden. Von der Studie ausgeschlossen wurden beispielsweise Patienten, die systemisch wirksame Antikoagulanzen einnahmen, denen der zentrale Venenkatheter über einen Führungsdraht eingesetzt wurde, die aufgrund einer Katheter-assoziierten Bakteriämie Antibiotika einnahmen oder die schwere Blutungen aufwiesen. Nach der vierten Dialyse-Sitzung wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen, wenn der Blutfluss während der letzten zwei Hämodialysen mindestens 300 ml/min betragen hatte. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten in den nachfolgenden sechs Monaten entweder

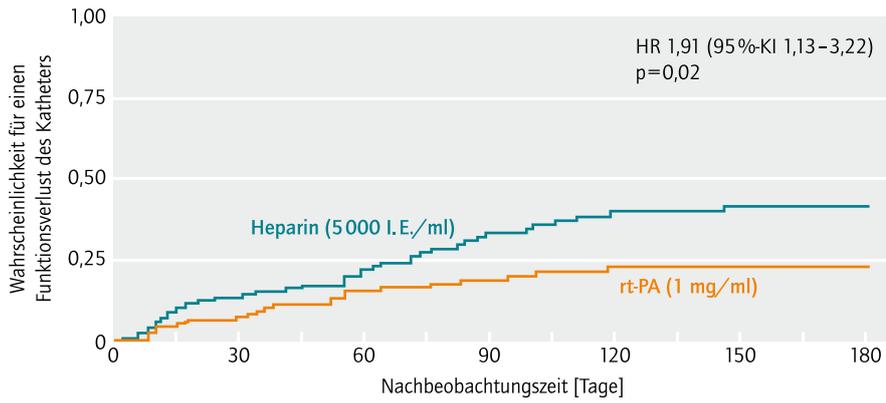
- einmal pro Woche (in der Wochenmitte) 1 mg Alteplase pro Lumen und zweimal pro Woche 5 000 I. E. unfraktioniertes Heparin/ml (komplettes luminales Volumen) (n=110) oder
 - dreimal pro Woche 5 000 I. E. unfraktioniertes Heparin/ml (komplettes luminales Volumen) (n=115).
- Primärer Endpunkt war der Funktionsverlust des zentralen Venenkatheters, definiert durch folgende Kriterien:
- Maximaler Blutfluss ≤ 200 ml/min für 30 min während der Dialysebehandlung
 - Mittlerer Blutfluss ≤ 250 ml/min während zwei aufeinander folgenden Dialysebehandlungen
 - Ungenügender Blutfluss, um die Dialyse zu beginnen

Sekundärer Endpunkt war eine Katheter-assoziierte Bakteriämie.

Studienergebnisse

58 Patienten (52,7%) in der Alteplase-Gruppe und 56 Patienten (48,7%) in der Placebo-Gruppe brachen die Studie vorzeitig ab.

Der primäre Endpunkt, ein Funktionsverlust des zentralen Venenkatheters, trat bei 22 Patienten in der Alteplase-Gruppe (20,0%) und bei 40 Patienten (34,8%) in der Heparin-Gruppe auf (Hazard-Ratio [HR] 1,91; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,13–3,22; p=0,02)



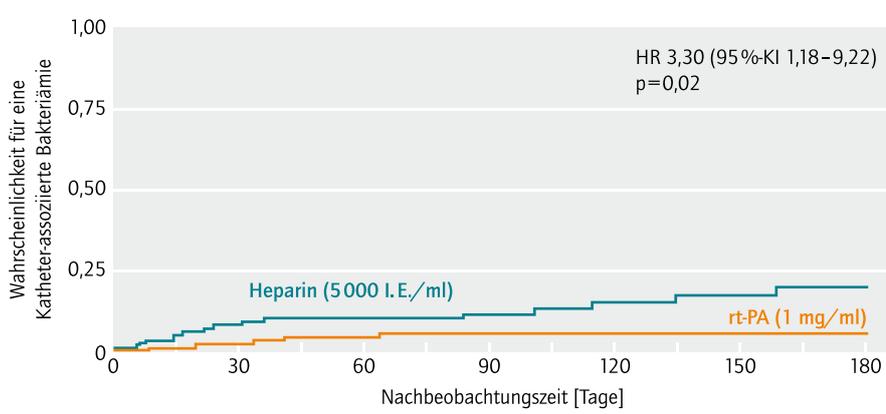
Patienten mit Risiko für einen Funktionsverlust des Katheters [n]													
Heparin	115	(15)	92	(9)	79	(10)	57	(5)	45	(1)	38	(0)	32
rt-PA	110	(8)	96	(8)	80	(3)	66	(3)	53	(0)	50	(0)	45

Abb. 1. Wahrscheinlichkeit eines Funktionsverlusts des zentralen Venenkatheters im zeitlichen Verlauf
Die Zahlen in Klammern unterhalb der x-Achse stehen für Patienten, bei denen während der Nachbeobachtungszeit ein Funktionsverlust des Katheters auftrat. HR: Hazard-Ratio, I. E.: Internationale Einheiten, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; rt-PA: rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator (Alteplase)

(Abb. 1). Das Krankenhaus, in dem die Patienten behandelt wurden, oder ob die Patienten zum ersten Mal einen zentralen Venenkatheter erhielten, hatte keinen signifikanten Einfluss. Die Gründe für den Funktionsverlust waren wie folgt verteilt:

- Blutfluss ≤ 200 ml/min für 30 min während der Dialysebehandlung: 50,0%
- Ungenügender Blutfluss, um eine Dialyse durchzuführen: 30,6%
- Mittlerer Blutfluss ≤ 250 ml/min während zwei aufeinander folgenden Dialysebehandlungen: 19,4%

Nach dem Funktionsverlust des zentralen Venenkatheters wurde dieser bei 59,1% der Patienten in der Alteplase-Gruppe und bei 35,0% der Patienten in der Heparin-Gruppe entfernt ($p=0,07$). 18,2% der Patienten der Alteplase-Gruppe und 50,0% der Patienten der Heparin-Gruppe erhielten Alteplase zur Behandlung einer Katheterthrombose ($p=0,01$). Eine Katheter-assoziierte Bakteriämie entwickelten 5 Patienten in der Alteplase-Gruppe (4,5%) und 15 Patienten in der Heparin-Gruppe (13,0%) (HR 3,30; 95%-KI 1,18–9,22; $p=0,02$) (Abb. 2). Ausgedrückt in Bakteriämien



Patienten mit Risiko für eine Bakteriämie [n]													
Heparin	115	(8)	89	(2)	76	(1)	53	(2)	42	(1)	36	(1)	29
rt-PA	110	(2)	96	(2)	80	(1)	66	(0)	53	(0)	50	(0)	45

Abb. 2. Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Katheter-assoziierten Bakteriämie im zeitlichen Verlauf
Die Zahlen in Klammern unterhalb der x-Achse stehen für Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit das erste Mal eine Bakteriämie entwickelt haben. HR: Hazard-Ratio, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; rt-PA: rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator (Alteplase)

pro 1 000 Patientenjahre entspricht dies 0,4 Episoden in der Alteplase-Gruppe und 1,37 Episoden in der Heparin-Gruppe ($p=0,02$).
Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 23 Patienten, die Alteplase erhielten (20,9%), und bei 34 Patienten (29,6%), die nur Heparin erhielten, auf. Die Raten unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren mit 70,0% in der Alteplase-Gruppe und 68,7% in der Heparin-Gruppe ähnlich. Weder die Häufigkeit noch die Schwere der Blutungen war bei den Patienten der Alteplase-Gruppe größer als bei den Patienten der Heparin-Gruppe. Es traten insgesamt vier intrakranielle Blutungen auf; alle in der Heparin-Gruppe.

Diskussion

Fast drei Viertel aller Patienten, die zum ersten Mal eine Hämodialyse erhalten, sind auf einen zentralen Venenkatheter angewiesen. Die Rate Katheter-assoziiertes schwerwiegender Infektionen während der ersten sechs Monate ist sehr hoch. So beträgt die Anzahl der Hospitalisierungen in den USA während der ersten sechs Monate 200 pro 1000 Patientenjahre [2]. Thrombosen von Hämodialyse-Kathetern treten mit einer Häufigkeit von 0,5 bis 3,0 Ereignissen pro 1000 Kathetertage auf und haben verkürzte Dialysebehandlungen, unzureichende Dialysen und eine erhöhte Morbidität und Mortalität zur Folge [1]. Mit Wirkstoffen wie Heparin wird der Funktionsverlust von Hämodialyse-Kathetern verhindert. Natriumcitrat und Taurolidin scheinen ebenso wirksam zu sein. Was die Rate Katheter-assoziiertes Bakteriämien angeht, führen einzelne Studien jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Inzidenz einer Katheter-assoziierten Bakteriämie beträgt etwa 2,5 bis 6,5 Episoden pro 1000 Kathetertage. Bei Hämodialyse-Patienten ist eine Sepsis für mehr als 75% der durch Infektionen hervorgerufenen Todesfälle verantwortlich [1].
In der vorliegenden Studie konnte durch die Anwendung von Alteplase als Blocklösung (einmal pro Woche in Kombination mit Heparin zweimal pro Woche) bei Hämodialyse-Patienten mit einem neu applizierten zentralen Venenkatheter die Inzidenz von Funktionsverlusten der Katheter sowie von

Bakteriämien signifikant gegenüber der alleinigen Anwendung von Heparin (dreimal pro Woche) gesenkt werden. Dies galt sowohl für Patienten, die zum ersten Mal einen zentralen Venenkatheter erhielten, als auch für solche, die in der Vorgeschichte bereits zentrale Venenkatheter hatten. Das Risiko, eine Bakteriämie zu entwickeln, war bei alleiniger Verwendung von Heparin als Blocklösung gegenüber dem Alteplase-Regime um den Faktor 3 erhöht. Die bessere Wirksamkeit der Alteplase-Behandlung ist allerdings auch

mit erhöhten Kosten im Vergleich mit der alleinigen Heparin-Behandlung verbunden.

Die Aussagekraft dieser Studie ist dadurch limitiert, dass viele Patienten die Behandlung abbrachen, da sie häufig einen arteriovenösen Zugang erhielten oder in ein Krankenhaus eingeliefert wurden. Zudem konnten durch die niedrige Patientenzahl wichtige Endpunkte wie die Zahl der Katheterentfernungen, Katheter-assoziierte Hospitalisierungen (auch infektionsbedingt), sehr seltene unerwünschte

und schwerwiegende Arzneimittelwirkungen und auch Tod nicht erfasst werden.

Quellen

1. Hemmelgarn BR, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Eng J Med* 2011;364:303–12.
2. Winkelmayer WC. Tracking the achilles' heel of hemodialysis. *N Eng J Med* 2011;364:372–4.
3. Hollenbeck M, et al. Gefäßzugang zur Hämodialyse. Interdisziplinäre Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften. *Der Nephrologe* 2009;2:158–76.

Dr. Tanja Sauße, Besigheim

Pharmakogenetik

Clopidogrel-Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp

Bei heterozygoten Trägern des CYP2C19*2-Allels mit einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung führte eine Verdreifachung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis auf 225 mg pro Tag zu einer vergleichbaren Thrombozytenfunktionshemmung wie bei Patienten, die nicht Träger des *2-Allels waren und mit der Standarddosis von 75 mg behandelt wurden. Das war jedoch bei homozygoten Trägern, selbst mit einer Dosis von 300 mg pro Tag, nicht der Fall, so die Ergebnisse der US-amerikanischen ELEVATE-TIMI-56-Studie.

Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) ist in Deutschland für die Prävention atherothrombotischer bzw. thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Herzinfarkt, einem ischämischen Schlaganfall oder einer nachgewiesenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie – in Kombination mit Acetylsalicylsäure – bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Vorhofflimmern zugelassen.

Der aktive Metabolit von Clopidogrel inhibiert selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-IIb/IIIa-Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt.

Patienten mit einer höheren Thrombozytenreaktivierung unter einer Clopidogrel-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Unterschiede im phar-

makodynamischen Ansprechen sind auf eine interindividuelle Variabilität des Clopidogrel-Metabolismus zurückzuführen: Die Bildung des aktiven Metaboliten erfolgt hauptsächlich über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme, darunter CYP2C19. Patienten, mit einem (heterozygot) oder zwei (homozygot) defekten CYP2C19-Allelen haben mit einer Clopidogrel-Erhaltungstherapie (75 mg/Tag) geringere Konzentrationen des aktiven Clopidogrel-Metaboliten, eine abgeschwächte Thrombozytenaggregationshemmung und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich mit Patienten, die zwei funktionsfähige CYP2C19-Allele tragen. Das häufigste zum Funktionsverlust führende CYP2C19-Allel ist das CYP2C19*2-Allel. Dieses kommt, je nach Herkunft, in heterozygoter Form mit einer Häufigkeit von 25 bis 45% vor.

In einer multizentrischen US-amerikanischen Studie wurde nun untersucht, ob durch Erhöhung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis bei Trägern des

Thrombozyten-Reaktivitätsindex (PRI)

Das in den Thrombozyten befindliche VASP (Vasodilator stimulated phosphoprotein) ist in seinem Ausgangszustand unphosphoryliert. Die Phosphorylierung von VASP wird über den cAMP(zyklisches Adenosinmonophosphat)-Weg geregelt und durch ADP (Adenosindiphosphat), das an die P2Y₁₂-Rezeptoren bindet, gehemmt. Phosphoryliertes VASP, das mithilfe der Durchflusszytometrie bestimmt werden kann, korreliert mit dem Ausmaß der Inhibition des P2Y₁₂-Rezeptors. Ein niedriger PRI-Wert spricht für ein gutes Ansprechen auf die Behandlung mit dem Thrombozytenaggregationshemmer.

CYP2C19*2-Allels die Thrombozytenreaktivierung entsprechend reduziert werden kann und ob eine höhere Erhaltungsdosis die Thrombozytenreaktivierung soweit reduziert wie bei Patienten, die kein CYP2C19*2-Allel tragen und mit der Standard-Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel behandelt werden.

Studienziel und -design

In die randomisierte, doppelblinde Studie ELEVATE-TIMI 56 wurden 335 Patienten aufgenommen, die in den vergangenen ein bis sechs Monaten entweder einen Herzinfarkt und/oder eine perkutane Koronarintervention (PCI) hatten und die klinisch stabil waren. Alle Patienten nahmen Acetylsalicylsäure ein.

Zu Studienbeginn wurden bei jedem Patienten verblindet eine Genotypisierung und ein Thrombozytenfunktionstest durchgeführt. Alle Patienten erhielten vier Behandlungen

Tab. 1. Mittlerer Thrombozyten-Reaktivitätsindex (VASP-PRI) und mittlere Thrombozytenfunktion (PRU) in der ELEVATE-TIMI-56-Studie

CYP2C19*2-Allel	Clopidogrel-Erhaltungsdosis				p-Wert (Trend)
	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg	
Mittlerer Thrombozyten-Reaktivitätsindex (VASP-PRI) [% (95%-KI)]:					
Nichtträger	57,5 (55,1-59,9)	46,9 (44,3-49,1)			<0,001
Heterozygot	70,0 (66,0-74,0)	61,4 (57,0-65,9)	52,7 (48,0-57,4)	48,9 (44,6-53,2)	<0,001
Homozygot	86,6 (80,7-92,5)	77,8 (67,4-88,1)	73,0 (50,6-95,5)	68,3 (44,9-91,6)	0,003
Mittlere Thrombozytenfunktion (PRU) [% (95%-KI)]:					
Nichtträger	163,6 (154,4-173,9)	126,7 (117,7-137,5)			<0,001
Heterozygot	225,6 (207,7-243,4)	188,1 (170,8-205,4)	152,9 (135,2-170,6)	127,5 (109,9-145,2)	<0,001
Homozygot	328,8 (247,9-409,7)	310,2 (247,5-372,9)	286,0 (177,9-394,1)	287,0 (170,2-403,8)	0,32

(je 14 ± 3 Tage): CYP2C19*2-Träger erhielten 75, 150, 225 und 300 mg Clopidogrel täglich (in variabler Abfolge), Nichtträger erhielten 75 und 150 mg Clopidogrel täglich (jeweils zwei Perioden pro Dosis). Am Ende jeder Behandlungsperiode wurde die Thrombozytenfunktion untersucht und unerwünschte Ereignisse wurden registriert.

Studienendpunkt war der Thrombozyten-Reaktivitätsindex (PRI) (siehe Kasten). Thrombozytenfunktionstests wurden ebenfalls durchgeführt: bestimmt wurden die P2Y₁₂-Reaktionseinheiten (PRU, Ausmaß der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation, die spezifisch für den P2Y₁₂-Rezeptor ist). Nonresponder waren Patienten, die trotz Einnahme von Clopidogrel einen Wert von 230 PRU oder mehr aufwiesen.

Studienergebnisse

Von den 333 Patienten, die genotypisiert wurden, waren 80 heterozygot und 6 homozygot für das CYP2C19*2-Allel; 247 Patienten waren nicht Träger des CYP2C19*2-Allels.

Heterozygote und homozygote Träger des CYP2C19*2-Allels hatten mit der Standard-Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel signifikant höhere PRI-Werte als Nichtträger (Tab. 1). Bei heterozygoten Trägern des CYP2C19*2-Allels führte die Erhöhung der Clopidogrel-Dosis auf bis zu 300 mg/Tag zu einer signifikanten Reduktion des PRI-Werts (Tab. 1).

Die PRU-Werte der Thrombozytenfunktionstests verhielten sich ähnlich. Auch hier hatten Patienten, die Träger des CYP2C19*2-Allels waren, signifikant höhere Werte als Nichtträger und

eine Erhöhung der Clopidogrel-Dosis führte bei heterozygoten Trägern des CYP2C19*2-Allels zu einer signifikanten Reduktion der Thrombozytenfunktion (Tab. 1).

23 % der Patienten, die kein CYP2C19*2-Allel trugen, gehörten bei Behandlung mit 75 mg Clopidogrel pro Tag zu den sogenannten Nonrespondern (PRU ≥ 230). Durch eine Dosiserhöhung um 75 mg konnte der Anteil auf 12 % reduziert werden. Bei den heterozygoten Trägern des CYP2C19*2-Allels betrug der Anteil der Nonresponder in der 75-mg-Clopidogrel-Gruppe 52 % und konnte durch eine Dosiserhöhung auf 225 mg oder 300 mg auf jeweils 10 % reduziert werden (p < 0,001). In der Gruppe der homozygoten Patienten hatte die Dosiserhöhung einen geringeren Einfluss (Tab. 1); die Nonresponder-Rate konnte von 80 % in der 75-mg-Gruppe nur auf 60 % mit der Maximaldosis von 300 mg reduziert werden.

Kardiale ischämische Ereignisse traten bei Nichtträgern des CYP2C19*2-Allels bei zwei Patienten unter 75 mg und bei drei Patienten unter 150 mg Clopidogrel auf; von den Trägern des CYP2C19*2-Allels hatte ein Patient unter 75 mg Clopidogrel ein entsprechendes Ereignis. Behandlungsbedürftige Blutungsereignisse traten bei fünf Nichtträgern unter 150 mg und bei je einem CYP2C19*2-Träger unter 75, 225 und 300 mg Clopidogrel auf.

Fazit

Eine Erhöhung der Clopidogrel-Erhaltungsdosis bei Patienten mit einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung, die heterozygot für das CYP2C19*2-Allel waren, führte zu einer signifikanten Reduzie-

rung der Thrombozytenreaktivierung und -funktion. Eine Dosis von 225 mg/Tag führte bei diesen Patienten zu Werten, die auch bei Nichtträgern des CYP2C19*2-Allels mit einer Standard-Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel erreicht wurden. Die hohen Erhaltungsdosen wurden über die zweiwöchigen Behandlungsperioden gut vertragen. Länger andauernde Studien sind nun notwendig, um zum einen unerwünschte Ereignisse und zum anderen klinische Endpunkte erfassen zu können. Zwar ist das CYP2C19*2-Allel mit 95 % das häufigste Allel, das zum Funktionsverlust führt, bei einer größeren Patientenzahl könnten jedoch noch weitere CYP2C19-Allele, die zu einem Funktionsverlust führen, eingeschlossen werden.

Der Anteil der Patienten mit zwei defekten CYP2C19-Allelen (sogenannte „poor metabolizer“) war mit 2 % sehr gering, doch war zu sehen, dass selbst mit einer Clopidogrel-Dosis von 300 mg/Tag keine vergleichbare Thrombozytenreaktivität wie bei Patienten ohne defektes CYP2C19*2-Allel erreicht werden konnte. Für solche Patienten stellen Wirkstoffe wie Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique™) eine Alternative dar, da diese nicht durch CYP2C19 metabolisiert werden.

Quelle

Mega JL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. JAMA 2011;306:2221-8.

Dr. Tanja Sauße, Besigheim

Hormonelle Kontrazeptiva

Risiko für venöse Thromboembolien abhängig von der Gestagenkomponente

Nach den Ergebnissen einer dänischen Registerstudie birgt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit den Gestagenen Drospirenon, Desogestrel oder Gestoden ein höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse als die Einnahme von Levonorgestrel-haltigen Präparaten. Das Thromboserisiko ist auch abhängig von der Dosis des Estrogens.

Ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gehört zu den wichtigsten Nebenwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva. Zu der Frage, ob das Risiko bei Kontrazeptiva mit neueren Gestagenen wie Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon gegenüber klassischen Präparaten mit Levonorgestrel nochmals erhöht ist, liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Im Auftrag der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wurde deshalb eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, für die gesundheitsbezogene Daten aus dänischen Bevölkerungsregistern ausgewertet wurden [1]. Dabei untersuchten die Autoren das Risiko für erstmalige venöse Thromboembolien bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva in Abhängigkeit von den Gestagenkomponenten und dem Estrogengehalt. Bei der Auswertung wurden auch hormonfreisetzende

Intrauterinsysteme sowie orale Kontrazeptiva ohne Estrogenkomponente (Minipillen) berücksichtigt.

Methodik

Als Datenquelle dienten vier verschiedene nationale Register, in denen personenbezogene Daten (z.B. Alter, Schulbildung), Diagnosen bei Klinikaufenthalten, durchgeführte Operationen, Schwangerschaften, Todesursachen und Verordnungen von Arzneimitteln gespeichert wurden. Ausgewertet wurden die Daten von über einer Million dänischer Frauen, die im Zeitraum von 1995 bis 2009 zwischen 15 und 49 Jahre alt waren. Ausgeschlossen waren Frauen mit vorhergehenden thromboembolischen Ereignissen, Blutgerinnungsstörungen, gynäkologischen Operationen oder bestimmten Krebserkrankungen sowie Schwangere für die Zeit der

Schwangerschaft bis drei Monate nach der Entbindung.

Erfasst wurden alle Fälle von venösen Thromboembolien, wobei zwischen gesicherten Diagnosen (Behandlung mit Antikoagulanzen über mindestens vier Wochen) und ungesicherten Diagnosen unterschieden wurde. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Zeit nach der Einführung von Drospirenon in Dänemark im Jahr 2001.

Anhand der Fallzahlen wurde das absolute Risiko eines thromboembolischen Ereignisses in verschiedenen Personengruppen berechnet. Für die Berechnung des relativen Risikos dienten Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva anwendeten, als Vergleich. Die absoluten und relativen Risiken wurden nach Alter, Bildungsgrad, Kalenderjahr und Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva adjustiert.

Ergebnisse

In die statistische Auswertung wurden die Daten von rund 1,3 Millionen Frauen einbezogen; der Beobachtungszeitraum umfasste rund 8 Millionen Frauenjahre. Es wurden insgesamt 4307 erstmalige venöse Thromboembolien registriert. Bei mehr als der Hälfte der Ereignisse handelte es sich um tiefe Venenthrombosen, rund ein Viertel entfiel auf Lungenembolien (mit oder ohne tiefe Venenthrombose). Das Risiko stieg mit zunehmendem Alter und sank mit zunehmendem Bildungsgrad.

Verglichen mit Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva anwendeten, hatten Frauen, die *Levonorgestrel*-haltige Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol (30 µg oder phasisch 30 bis 40 µg, z.B. Microgynon®, Triquilar®) einnahmen, ein etwa doppelt so hohes Risiko für venöse Thromboembolien (Abb. 1).

Wenn die Kontrazeptiva neben 30 µg Ethinylestradiol eines der Gestagene *Desogestrel* (z.B. Marvelon®), *Gestoden* (z.B. Minulet®) oder *Drospirenon* (z.B. Yasmin®) enthielten, war das Risiko viermal so hoch wie bei Nichtanwenderinnen. Wenn der Gehalt an Ethinylestradiol nur 20 µg betrug, war das relative Risiko bei Kombinationen mit *Desogestrel* und *Gestoden* verglichen damit etwas niedriger; bei *Drospirenon*-haltigen Präparaten war das Thromboembolie-Risiko dagegen bei beiden Estrogen-Dosierungen gleich

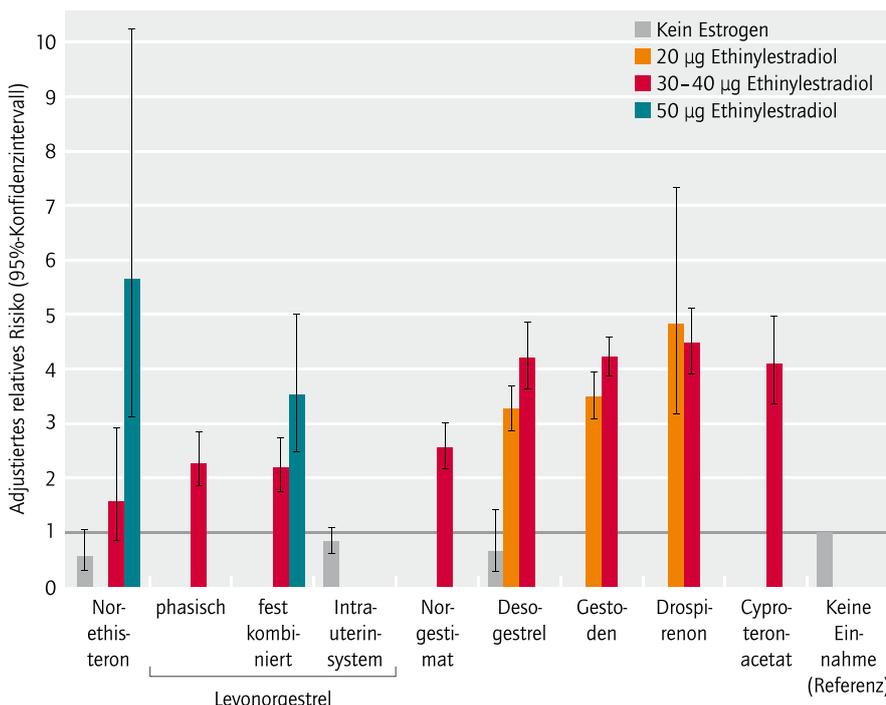


Abb. 1. Relatives Risiko für venöse Thromboembolien unter Anwendung verschiedener hormoneller Kontrazeptiva gegenüber der Nichtanwendung (adjustiert nach Alter, Kalenderjahr und Bildungsstand) (nach [1])

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Risiko für venöse Thromboembolien (gesicherte Diagnosen) unter hormonellen Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Art des Gestagens: Vergleich von neueren Gestagenen (kombiniert mit 30 µg Ethinylestradiol) mit Levonorgestrel (kombiniert mit 30–40 µg Ethinylestradiol) [1]

Gestagen	Fallzahlen venöser Thromboembolien	Adjustiertes Rate-Ratio* (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Drospirenon	196 versus 123	2,12 (1,68–2,66)	<0,001
Desogestrel	168 versus 123	2,20 (1,74–2,77)	<0,001
Gestoden	575 versus 123	2,07 (1,70–2,52)	<0,001

* adjustiert nach Alter, Kalenderjahr und Bildungsstand

hoch (Abb. 1). Das Risiko für venöse Thromboembolien war bei Einnahme von Kontrazeptiva mit Drospirenon, Desogestrel und Gestoden signifikant höher als bei Einnahme von Kontrazeptiva mit Levonorgestrel (Tab. 1). Die Unterschiede zwischen den neueren Gestagenen waren nicht signifikant. Bei der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva ohne Estrogenkomponente, also bei reinen niedrig dosierten Nor-ethisteron-Pillen, reinen Desogestrel-Pillen (z.B. Cerazette®) oder Levonorgestrel-haltigen Intrauterinsystemen (z.B. Mirena®), war das Risiko für Thromboembolien im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen nicht erhöht.

Kommentar

Die Studie erweitert eine frühere Analyse (siehe Arzneimitteltherapie 2010;28:288–90) um die Daten von vier Jahren, wobei die Ergebnisse bestätigt wurden.

Die Aussagekraft der Studie wird dadurch eingeschränkt, dass die famili-

äre Disposition und der Body-Mass-Index – zwei Faktoren, die das Risiko für venöse Thromboembolien bekanntlich beeinflussen, – bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Allerdings argumentieren die Autoren, dass sich das relative Risiko in anderen Studien zum Thromboembolierisiko durch Gestagene bei Adjustierung nach diesen Faktoren nicht veränderte.

Ein Kommentator weist darauf hin, dass das absolute Risiko für eine venöse Thromboembolie bei den Drospirenon-haltigen oralen Kontrazeptiva bei etwa einem Ereignis pro 1000 Anwendungsjahren liegt und deshalb nicht überbewertet werden sollte [2]. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt jedoch, bei der Auswahl von oralen Kontrazeptiva das unterschiedliche thromboembolische Risiko der einzelnen Präparate zu berücksichtigen; das gilt besonders, wenn bei den Patientinnen weitere Risikofaktoren wie eine Adipositas vorliegen. Die AkdÄ

weist darauf hin, dass das Risiko für Thromboembolien unter Einnahme von Drospirenon nach den Daten einer amerikanischen Fall-Kontroll-Studie besonders bei Frauen unter 30 Jahren erhöht ist. Deshalb sollte in dieser Altersgruppe bevorzugt ein Levonorgestrel-haltiges Präparat verordnet werden, auch wenn aus kosmetischen Gründen (Gewicht, Haut) zunächst über ein Drospirenon-haltiges Kontrazeptivum nachgedacht wird [3].

In der Beratung sollten Frauen auf Warnzeichen einer Thrombose wie Schmerzen und Schwellungen in den Beinen hingewiesen werden. Außerdem sollten sie darüber informiert werden, dass Rauchen das Risiko thromboembolischer Ereignisse weiter erhöht [3].

Quellen

1. Lidegaard Ø, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011;343:d6423.
2. Hannaford PC. The progestogen content of combined oral contraceptives and venous thromboembolic risk. *BMJ* 2011;343:d6592.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Risiko von venösen Thromboembolien bei Einnahme von Drospirenon-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (Yasmin®/Yasminelle®, Aida®, Yaz®, Petibelle®), Meldung vom 11.11.2011. *Deutsches Ärzteblatt* 2011;108(45):2442 (unter <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/20111111.html>; Zugriff am 25.1.2012).

Dr. Iris Hinneburg,
Halle/Saale

Prostatakarzinom

Verzögert Denosumab die Entstehung von Knochenmetastasen?

Denosumab ist zugelassen zur Verhinderung von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, die bereits Knochenmetastasen haben. Nun ergab eine Studie, dass der Einsatz des Antikörpers zu einem früheren Zeitpunkt, also wenn noch keine Metastasen vorliegen, möglicherweise die Entstehung von Metastasen verzögert.

Bei nahezu allen Patienten mit fatal verlaufendem Prostatakarzinom entstehen Knochenmetastasen. Sie sind eine Hauptursache für die Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten. Ziel antiresorptiver Therapien ist es bisher, durch Knochenmetastasen bedingte Komplikationen zu verhindern oder

zu verzögern. Nun wurde ein präventiver Ansatz untersucht, und zwar, ob Denosumab die Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen verlängert.

Studiendesign

An der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie nahmen

1432 Männer mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom teil [1]. Bei ihnen wurden noch keine Knochenmetastasen festgestellt, sie hatten aber ein hohes Risiko für deren Entstehung. Als Indikator für ein hohes Risiko galt ein PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-Wert von über 8,0 µg/l und/oder eine PSA-Verdopplungszeit von 10 Monaten oder weniger.

Je 716 Patienten bekamen alle 4 Wochen 120 mg Denosumab oder Placebo subkutan. Allen Patienten wurde die Einnahme von Calcium (≥ 500 mg/Tag) und Vitamin D (≥ 400 I.E./Tag) angeraten.

Primärer Endpunkt war das knochenmetastasenfreie Überleben, also die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase oder bis zum Tod.

Ergebnisse

Im Vergleich zu Placebo verlängerte Denosumab das mediane knochenmetastasenfreie Überleben signifikant um 4,2 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–0,98; $p=0,028$, Abb. 1). Ebenfalls signifikant verlängert wurde die Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastasen (33,2 vs. 29,5 Monate; HR 0,84; 95%-KI 0,71–0,98; $p=0,032$). Symptomatische Metastasen traten bei 69 Patienten (10%) im Denosumab-Arm und bei 96 Patienten (13%) im Placebo-Arm auf ($p=0,03$). Das Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Unerwünschte Wirkungen, die unter Denosumab signifikant häufiger vorkamen, waren Kieferosteonekrosen und Hypokalzämie (5% vs. 0% bzw. 2% vs. <1%), beides bekannte Nebenwirkungen des Antikörpers.

Diskussion

Die Autoren sehen in dem Studienergebnis eine Bestätigung für das Konzept, die Entstehung von Metastasen durch gezielte Eingriffe in den Knochenstoffwechsel zu verzögern. Dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Denosumab nicht nachgewiesen wurde, begründen die Autoren mit dem Studiendesign: Patienten, bei denen Knochenmetastasen auftraten, mussten ab diesem Zeitpunkt auf eine gültige Standardtherapie umgestellt werden. 80% der Todes-

fälle ereigneten sich nach Absetzen der Studienmedikation.

In einem begleitenden Kommentar wird allerdings infrage gestellt, dass Denosumab tatsächlich die Bildung von Metastasen verhindert: Der Kommentator meint, dass dann ein noch größerer Nutzen zu erwarten wäre [2]. Der Zeitraum, um den die Entstehung der Metastasen verzögert wird, entspricht aber (nur) der Zeit, um die das Auftreten von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verzögert wird [3]. Hierfür nennt der Kommentator drei mögliche Erklärungen:

- Denosumab beeinflusst nur einen von vielen Faktoren, die die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten regulieren
 - Es gibt mehrere Phänotypen von Tumoren, die unterschiedlich auf die Therapie ansprechen, aber bisher noch nicht bekannt sind
 - Ein Teil der Patienten hatte bereits zu Studienbeginn Metastasen, die aber noch nicht nachweisbar waren
- Um mehr Klarheit über die Zusammenhänge zu bekommen und substanzielle Verbesserungen für die Patienten zu erreichen, sind weitere Forschungsarbeiten über die Mechanismen des Knochenstoffwechsels und der Metastasenbildung vonnöten. Daneben muss nach Markern zum Nachweis subklinischer Metastasen gesucht werden. Schließlich sollten weitere

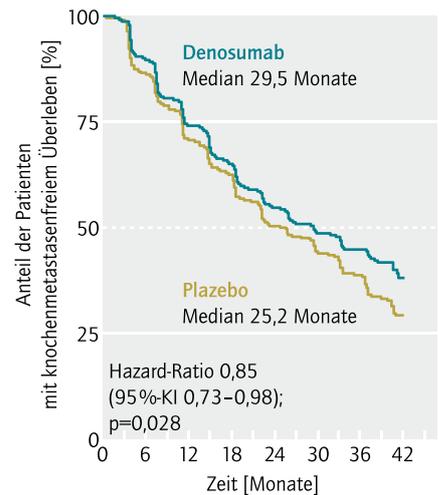


Abb. 1. Denosumab (120 mg s. c. alle 4 Wochen) verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben gegenüber Placebo [1] KI: Konfidenzintervall

Studien zum Einsatz von Denosumab zur Prävention von Knochenmetastasen durchgeführt werden.

Quellen

1. Smith MR, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39–46.
2. Logothetis C. Treatment of prostate cancer metastases: more than semantics. *Lancet* 2012;379:4–6.
3. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–22.

Bettina Christine Martini,
Legau

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Skelettbezogene Komplikationen bei Knochenmetastasen

Denosumab verlängert komplikationsfreie Zeit

Der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab (XGEVA®) verzögert im Vergleich zum Bisphosphonat Zoledronsäure das Auftreten skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Knochenmetastasen signifikant um 8,2 Monate. Dieses und weitere Ergebnisse einer integrierten Analyse dreier randomisierter Phase-III-Studien wurden auf einem Symposium im Rahmen des Senologie-Kongresses in Dresden sowie auf der Launch-Presskonferenz von XGEVA® im September 2011 in München vorgestellt.

Tumorzellen setzen einen „Teufelskreis“ der Knochenzerstörung in Gang: Zum einen fördern sie osteoklastische

Umbauprozesse und schaffen so Raum für ihr Wachstum, zum anderen werden bei der Resorption der Knochen-

Skelettbezogene Komplikationen:

Knochenmetastasen können schwerwiegende, klinisch bedeutsame Konsequenzen, sogenannte skelettbezogene Komplikationen (SRE, skeletal-related events), nach sich ziehen. Dazu gehören Bestrahlung des Knochens, pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression und operative Eingriffe am Knochen

substanz tumorfördernde Substanzen freigesetzt. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sind Knochenmetastasen häufig: Die Inzidenz beträgt beim Mamma- und Prostatakarzinom 65 bis 75%, beim Schilddrüsen-, Nie-

renzell- und Bronchialkarzinom bis zu 40 bis 60%. Als typisches Symptom der Knochenmetastasen steht der Knochenschmerz, der oft auch erster Hinweis auf Knochenmetastasen ist, bei 50 bis 90% der Patienten im Vordergrund. Weitere Folgen der Knochendestruktion sind pathologische Frakturen (10 bis 40%), Hyperkalzämie (<10%) und spinales Kompressionssyndrom (<5%). Knochenmetastasen erhöhen Mortalität und Morbidität und schränken die Lebensqualität der Patienten in dieser palliativen Situation stark ein.

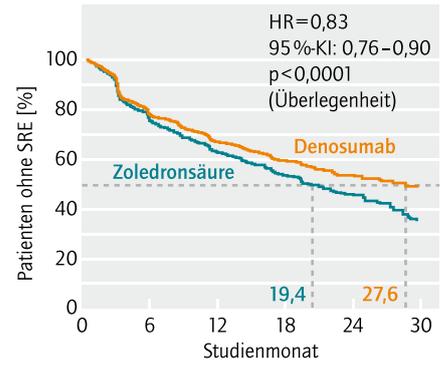
Eine Prävention der durch Knochenmetastasen hervorgerufenen skelettbezogenen Komplikationen (Skeletal related events, SRE; siehe **Kasten**) ist durch eine osteoprotektive Therapie möglich. Antiosteolytischer Therapiestandard zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen ist bisher eine hoch dosierte Bisphosphonat-Therapie. Diese verhindert zwar skelettbezogene Komplikationen, allerdings geht sie mit Nebenwirkungen wie Akute-Phase-Reaktion und Nierentoxizität bei Langzeitbehandlung einher. Seit Juli 2011 ist Denosumab (XGEVA®) zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren zugelassen. Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa b ligand) bindet. Über den RANKL-OPG-Signalweg (OPG: Osteoprotegerin) wird der Knochenauf- und -abbau gesteuert. RANKL und OPG werden von Osteoblasten gebildet. RANKL bindet an den auf der Oberfläche von Präosteoklasten exprimierten Rezeptor RANK und bewirkt somit deren Differenzierung zu aktiven Osteoklasten. Indem OPG an RANKL bindet, verhindert es, dass dieser mit RANK in Wechselwirkung treten kann, und kontrolliert so die Bildung aktiver Osteoklasten. Bei Knochenkrankungen ist RANKL überexprimiert und führt zu einer erhöhten Aktivität der knochenabbauenden Osteoklasten. Denosumab verhindert durch Bindung an RANKL die RANKL/RANK-Interaktion und reduziert so Zahl und Funktion der aktiven Osteoklasten.

Studiendesign und -ergebnisse

In drei randomisierten verblindeten Phase-III-Studien mit insgesamt

5723 Patienten mit Knochenmetastasen wurde Denosumab (120 mg s. c. alle 4 Wochen) mit Zoledronsäure (4 mg i. v. alle vier Wochen) verglichen. Die eine Studie umfasste 2046 Patientinnen mit Mammakarzinom, die andere 1901 Patienten mit Prostatakarzinom, die dritte 1776 Patienten mit anderen soliden Tumoren oder multiplem Myelom. Primärer Studienendpunkt war in allen drei Studien die Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation (Nichtunterlegenheit); die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation (Überlegenheit) und die Zeit bis zur ersten und folgenden skelettbezogenen Komplikation (Überlegenheit).

Die gemeinsame Auswertung der drei Studien ergab unter Denosumab (n=2862) mit 27,6 Monaten eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation als unter Zoledronsäure (19,4 Monate; n=2861) (p<0,0001; **Abb. 1**). Das Risiko einer ersten und folgenden skelettbezogenen Komplikation verringerte sich mit dem RANKL-Inhibitor um 18%. Die Wirksamkeit von Denosumab war über alle Tumorarten und über alle skelettbezogenen Komplikationen vergleichbar. Auch die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von mittleren bis starken Schmerzen verlängerte sich unter Denosumab (198 versus 143 Tage) und weniger Patienten mussten auf eine stärkere Schmerzmedikation umgestellt werden (**Abb. 2**). Kiefernekrosen traten mit weniger als 2% in beiden Gruppen gleich häufig auf. Vor einer osteoprotektiven Hochdosistherapie sollten die Patien-



Anzahl gefährdeter Patienten						
Zoledronsäure	2861	1596	991	522	178	26
Denosumab	2862	1666	1077	570	197	22

Abb. 1. Integrierte Analyse: Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation (SRE) unter Denosumab bzw. Zoledronsäure
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

ten deshalb zum Zahnarzt gehen und beispielsweise eine Parodontitis behandeln und Zähne ggf. ziehen lassen. Falls eine Zahnextraktion unter der Therapie nötig ist, sollte diese unter Antibiotikagabe erfolgen.

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. Florian Schütz, Heidelberg, Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim; Symposium „Moderne Osteonkologie durch RANK-Ligand-Inhibition mit Denosumab“, veranstaltet von Amgen im Rahmen der 31. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden, 23. Juni 2011.
- Priv.-Doz. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim, Dr. Friedrich Overkamp, Recklinghausen; Launch-Pressekonferenz „XGEVA®: Neue Hoffnung für Patienten mit Knochenmetastasen“, veranstaltet von Amgen, München, 9. September 2011.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt/mf

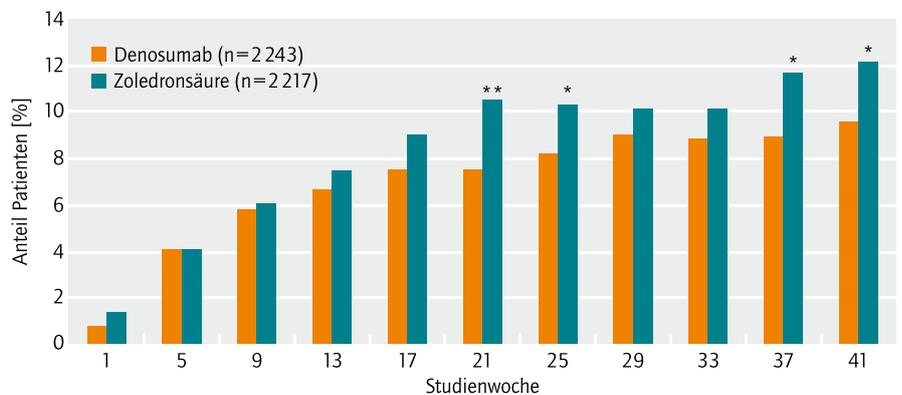


Abb. 2. Integrierte Analyse: Unter Denosumab mussten weniger Patienten von geringen Analgetika-Dosen (keine Analgetika, nichtnarkotische Analgetika, schwache Analgetika) auf Opioiden (≥75 mg orale Morphinäquivalente pro Tag) umgestellt werden [nach Cleeland CS, et al. Ann Oncol 2010;21:8s (Abstract 1248P)] * p<0,05; ** p<0,01 (nicht adjustiert für Multiplizität)

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

US-Zulassung von Axitinib für die Zweitlinientherapie

Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist Axitinib nach Versagen einer Erstlinientherapie eine weitere Therapieoption. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor verlängerte in der Phase-III-Studie AXIS 1032 im Vergleich mit Sorafenib das progressionsfreie Überleben bei gleichzeitig besser beherrschbaren Nebenwirkungen. Diese Studienergebnisse wurden bereits auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2011 in Chicago vorgestellt und führten Ende Januar 2012 zur Zulassung von Axitinib (Inlyta) in den USA.

In den letzten Jahren gab es in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms große Fortschritte. Nach wie vor gibt es jedoch keine Standardtherapie für Patienten, deren initiale Therapie nicht mehr wirksam ist. In der Studie AXIS 1032 wurden erstmals zwei zielgerichtete Behandlungen in der Zweitlinientherapie verglichen: Axitinib, ein selektiver Inhibitor der VEGF(Vascular endothelial growth factor)-Rezeptoren 1, 2 und 3, und Sorafenib, ein Multi-Kinasehemmer, unter anderem von VEGFR und PDGFR (Platelet derived growth factor).

Studienziel und -design

Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch eine unabhängige radiologische Untersuchung, oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Patienten waren im Median 61 Jahre alt und hatten bei Einschluss in die Studie einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 (uneingeschränkte Aktivität; 55%) oder 1 (Einschränkung bei schwerer körperlicher Arbeit; 45%). Insgesamt 723 Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom erhielten nach Versagen der initialen Therapie mit Sunitinib (54% der Patienten), Bevacizumab plus Interferon alfa (8%), Temozolimum (3%) oder Zytokinen (35%) entweder

- Axitinib: Anfangsdosis 5 mg 2-mal täglich p. o., Titration bis maximal 10 mg 2-mal täglich (n=361) oder
- Sorafenib: 400 mg 2-mal täglich p. o. (n=362).

Das Versagen bzw. Ansprechen der Therapie wurde definiert anhand der

Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) [1, 2].

Studienergebnisse

Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug in der Axitinib-Gruppe 6,7 Monate im Vergleich mit 4,7 Monaten in der Sorafenib-Gruppe ($p < 0,0001$) (Abb. 1). Auch in den beiden Subgruppen der mit Zytokinen bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten war das mediane progressionsfreie Überleben unter Axitinib gegenüber Sorafenib statistisch signifikant verlängert (Tab. 1) [1, 2].

Objektiv sprachen (komplette und partielle Remission) 19,4% der Patienten auf Axitinib und 9,4% der Patienten auf Sorafenib an ($p = 0,0001$) [1]. Die mediane relative Dosisintensität von Axitinib betrug 99% und von Sorafenib 92% [2].

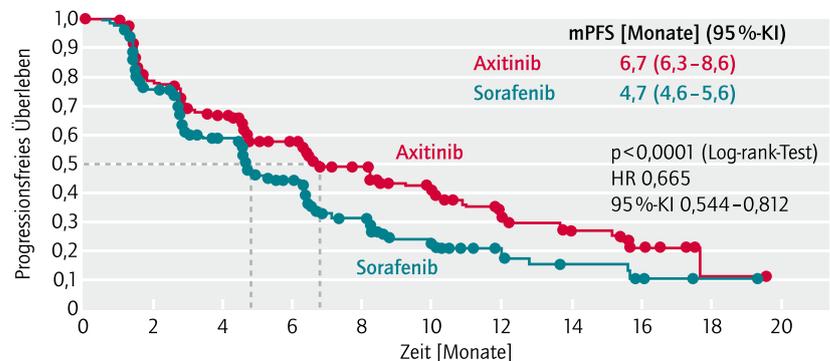
Bei 4% der Patienten wurde die Axitinib-Therapie und bei 8% die Sorafenib-

Therapie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Unter Axitinib berichteten Patienten häufiger über Bluthochdruck (40 vs. 29%), Fatigue (39 vs. 32%), Dysphonie (31 vs. 14%) und Hypothyreose (19 vs. 8%). Unter Sorafenib waren Hand-Fuß-Syndrom (51 vs. 27%), Hautausschlag (32 vs. 13%), Alopezie (32 vs. 4%) und Anämie (52 vs. 35%) häufiger [2].

In der AXIS-Studie wurde als ein sekundärer Studienendpunkt auch die Lebensqualität der Patienten erhoben. Befragt wurden die Patienten mittels zweier Patientenfragebögen, dem FKSI-15 (Functional assessment of cancer therapy – kidney symptom index) und dem FKSI-DRS (DRS: disease related symptoms subscale), zu Studienbeginn, alle vier Wochen bis zum Ende der Studie und 28 Tage nach Gabe der letzten Dosis. Die Auswertung ergab, dass Patienten mit der Axitinib-Therapie eine vergleichbare nierenspezifische Lebensqualität hatten wie Patienten, die Sorafenib erhielten. Unter Axitinib verzögerte sich der zuvor festgelegte zusammengesetzte Endpunkt aus Progression, Tod und Verschlechterung (FKSI).

Diskussion

In der multizentrischen, nichtverblindeten Phase-III-Studie führte die Zweitlinientherapie mit dem selektiven VEGF-Inhibitor Axitinib bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben im Vergleich mit einer Sorafenib-Thera-



Patienten [n]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Axitinib	361	256	202	145	96	64	38	20	10	1	0
Sorafenib	362	224	157	100	51	28	12	6	3	1	0

Abb. 1. Medianes progressionsfreies Überleben unter Axitinib im Vergleich mit Sorafenib bei bereits vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, beurteilt durch unabhängige Gutachter (nach [2]) mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio

pie. Diese Überlegenheit ist möglicherweise auf eine potentere Inhibition des VEGF-Rezeptors durch Axitinib zurückzuführen. Auch bei Patienten, die mit Zytokinen oder Sunitinib vorbehandelt waren, erhöhte eine Axitinib-Behandlung das progressionsfreie Überleben im Vergleich mit Sorafenib. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Tumoren auch nach einer vorherigen gegen VEGF-Rezeptoren gerichteten Therapie sensitiv gegenüber einer VEGF-Inhibition bleiben. In diesem Zusammenhang wäre auch eine Vergleichsstudie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) interessant, der zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen ist, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. Eine Interpretation der Daten der Patienten, die mit Bevacizumab oder Temsirolimus vorbehandelt waren, ist schwierig, da die Patientenzahlen sehr gering waren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Diarrhö, Bluthochdruck und Fatigue, die bei einer Behandlung mit VEGF-Inhibitoren auftreten, wurden auch mit der Axitinib-Therapie beobachtet. Hingegen traten das Hand-

Tab. 1. Medianes progressionsfreies Überleben [Monate] bei Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen in der AXIS-Studie (beurteilt durch unabhängige Gutachter) [2]

	Axitinib	Sorafenib	p-Wert	HR	95%-KI
Sunitinib-haltiges Regime (n=389)	4,8	3,4	0,0107	0,741	0,573-0,958
Bevacizumab-haltiges Regime (n=59)	4,2	4,7	0,6366	1,147	0,568-2,317
Temsirolimus-haltiges Regime (n=24)	10,1	5,3	0,1425	0,511	0,140-1,865
Zytokin-haltiges Regime (n=251)	12,1	6,5	<0,0001	0,464	0,318-0,676

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

Fuß-Syndrom, kutane Toxizitäten und eine Myelosuppression unter Axitinib seltener auf als unter Sorafenib. Dies könnte der Vorteil einer spezifischeren VEGF-Inhibition sein und damit eine bessere Verträglichkeit für manche Patienten bedeuten.

Weitere Endpunkte wie das Gesamtüberleben sollten ausgewertet bzw. untersucht werden.

Momentan wird eine weitere Phase-III-Studie durchgeführt, in der die Wirksamkeit von Axitinib und Sorafenib bei Patienten mit nicht vorbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom bzw. mit einem Progress nach einer Erstlinientherapie mit Sunitinib, Zytokinen oder beidem verglichen wird.

Quellen

1. Rini BI, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. ASCO 2011; Abstract #4503.
3. Rini BI, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378:1931-9.
3. Cella D, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2011; Abstract #4504.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Multiple Sklerose

Fampridin verbessert die Gehfähigkeit

Das Repertoire an Immunmodulatoren zur Therapie der multiplen Sklerose (MS) wurde in den vergangenen Jahren immer größer. Diese Wirkstoffe beeinflussen vor allem den Verlauf der Erkrankung, sind aber nicht in der Lage, bestehende Funktionseinschränkungen und Symptome zu lindern. Mit Fampridin steht jetzt ein Medikament zur Verfügung, das die Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit Gehbehinderung verbessert. Welchen Vorteil die Betroffenen davon haben, wurde bei einer von Biogen Idec veranstalteten Pressekonferenz diskutiert.

Nahezu jeder MS-Patient ist früher oder später gehbehindert. Ein Verlust der Mobilität ist nicht nur mit Einschränkungen im Alltag verbunden, sondern häufig auch mit dem Verlust des Arbeitsplatzes oder mit Einbußen beim Einkommen [1, 2]. Für MS-Patienten mit Gehbehinderung könnte ein Medikament, das dieses Symptom lindert, die Lebensqualität erheblich verbessern.

Vor diesem Hintergrund wurde der Kaliumkanalblocker Fampridin (Fampyra®) im September 2011 in Deutschland eingeführt. Der Wirkstoff wurde unter der Bezeichnung 4-Aminopyridin seit vielen Jahren untersucht, doch die klinische Anwendung scheiterte an der ungünstigen Pharmakokinetik und der geringen therapeutischen Breite des Wirkstoffs. Zugelassen wurde nun eine Retard-Formulierung, die gegen-

über schnell freisetzenen Darreichungsformen Vorteile bietet: längere Wirkungsdauer und gleichmäßigere Plasmakonzentrationen ohne nebenwirkungsträchtige Spiegelspitzen.

Das Wirkungsprinzip von Fampridin trägt der pathogenetischen Vorstellung Rechnung, dass die Weiterleitung von Aktionspotenzialen bei Patienten mit multipler Sklerose wegen der MS-typischen Schäden an den neuronalen Myelinhüllen beeinträchtigt ist. Fampridin blockiert selektiv spannungsabhängige neuronale Kaliumkanäle, die auf Axonen freiliegen, und fördert dadurch die Weiterleitung präsynaptischer Aktionspotenziale.

Klinische Prüfung

In zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien (MS-F203 und MS-F204) wurden insgesamt 540 Patienten eingeschlossen, die an einer

Anwendung in der Praxis

Fampridin (Fampyra®) ist zugelassen zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit multipler Sklerose mit Gehbehinderung, die aber noch nicht auf einen Rollstuhl angewiesen sind (EDSS-[Expanded disability status scale]-Score zwischen 4 und 7 Punkten). Die 10-mg-Retardtabletten sollten morgens und abends im Abstand von 12 Stunden auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Da nur ein Teil der Patienten auf die Therapie anspricht und die Wirkung gegebenenfalls innerhalb der ersten zwei Wochen erkennbar ist, sollte die Erstverordnung auf diesen Zeitraum begrenzt sein. Die Einnahme von Fampridin sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich eine Rückbildung der Gehbehinderung feststellen lässt; als geeignetes Instrument zur Objektivierung der Wirkung wird der Timed-25-Foot-Walk-Test empfohlen [5].

multiplen Sklerose erkrankt waren; dabei waren alle Verlaufsformen der MS zugelassen [3, 4]. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Fampridin (10 mg zweimal täglich) oder Plazebo für 9 bzw. 14 Wochen zugeteilt. Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Verbesserung im T25FW-Test (Timed 25-Foot Walk, Zeit für eine Gehstrecke von 7,6 Metern). Als Responder galten Teilnehmer, die bei mindestens drei von vier Untersuchungen während der Behandlungsphase eine Gehgeschwindigkeit erreichten, die höher war als die höchste Geschwindigkeit, die sie bei einer von fünf Visiten außerhalb der Therapiephase erreichten.

In den Intention-to-treat-Analysen der beiden Studien wurden in den Verum-Gruppen 35 bzw. 43% der Patienten als

Responder identifiziert, die Ansprechraten waren damit signifikant höher als in den Kontrollgruppen (8 bzw. 9%; jeweils $p < 0,0001$). Bei den Fampridin-Respondern nahm die Gehgeschwindigkeit im Mittel um 25% zu (Durchschnittswert der Visiten 3 bis 6). Die Verbesserung war signifikant höher als bei den Fampridin-Nonrespondern (8 bzw. 6%, $p < 0,001$) und den Plazebo-Patienten (5 bzw. 8%, $p < 0,001$).

Die Wirksamkeit von Fampridin war unabhängig sowohl vom Grad der Behinderung (EDSS[Expanded disability status scale]-Score) als auch von der Verlaufsform der multiplen Sklerose. Bei Patienten, die zugleich mit Interferon beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®, Extavia®), Glatirameracetat (Copaxone®) oder Natalizumab (Tysabri®) behandelt wurden, war die Wirkung gleich wie bei Patienten ohne begleitende Immuntherapie [3, 4].

In beiden Studien brachen weniger als 10% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Häufigstes unerwünschtes Ereignis war bei etwa 12% der mit Fampridin behandelten MS-Patienten ein Harnwegsinfekt, der in den meisten Fällen nicht durch eine positive Kultur gesichert war. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Fampridin zudem vermehrt Schlafstörungen, Angstzustände, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Kopfschmerzen und Asthenie beobachtet. Diese Nebenwirkungen

Behandlungskosten

Die Behandlung mit Fampyra® erhöht die Tagestherapiekosten um rund 19 Euro (19,29 Euro bei Verordnung der 2-Wochen-Packung bzw. 18,91 Euro mit der 4-Wochen-Packung; Stand Februar 2012).

Red.

traten in der Regel nur vorübergehend und in geringer bis moderater Ausprägung auf. Über Krampfanfälle, wie sie in früheren Studien mit unretardiertem 4-Aminopyridin aufgetreten waren, wurde in den Studien unter der empfohlenen Dosierung von zweimal 10 mg Fampridin-Retard im Abstand von zwölf Stunden nicht berichtet.

Fazit

Gehbehinderung stellt das häufigste klinisch-neurologische Defizit bei MS dar und wird von den Patienten als größte körperliche Beeinträchtigung bewertet. Mit Fampridin steht erstmals ein zugelassenes Arzneimittel zur Therapie der Gehbehinderung zur Verfügung. Seine Wirksamkeit ist unabhängig von der Verlaufsform der Erkrankung.

Quellen

- Prof. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf, Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim. Launch-Presskonferenz Fampyra® „Leben in Bewegung: Erstes Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Multipler Sklerose ab sofort verfügbar“, Hamburg, 1. September 2011, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.
1. Salter AR, et al. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010;26:493–500.
 2. Yildiz M. Slower walking speed limits the activities of daily living of multiple sclerosis patients. Poster P422 beim 21st Meeting of the European Neurological Society, Lissabon, Mai 2011.
 3. Goodmann AD, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373:732–8.
 4. Goodmann AD, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:494–502.
 5. Fachinformation Fampyra® (Stand Juli 2011).

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien

Interdisziplinäre Konzepte zu Diagnostik und Therapie des PCOS

Von *Christoph Keck und Wilhelm Krone* (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 192 Seiten, 48 Abbildungen. Kartoniert. 39,99 Euro.

In den letzten Jahren ist das PCO-Syndrom mit seiner hohen Inzidenz zunehmend in den Fokus der internistischen und gynäkologischen Endokrinologie gerückt. Die meisten Veröffentlichungen beschränken sich jedoch auf Teilgebiete des PCOS oder stellen Übersichten dar, die viele Fragen offen lassen. Dieses Buch schließt eine Lücke, indem es das komplette klinische Spektrum des umfassenden Krankheitsbildes wissenschaftlich fundiert aufarbeitet. Das Buch beleuchtet nach Kapiteln getrennt die unterschiedlichen As-

pekte des PCOS. Die metabolischen, ovariellen, dermatologischen und psychischen Aspekte werden jeweils ausführlich in ihren Symptomen und diagnostischen Maßnahmen abgehandelt und die jeweiligen Therapieoptionen diskutiert. Das PCOS begleitende Problemgebiete wie Langzeitfolgen und Risiken des metabolischen Syndroms oder die Bedeutung für Erkrankungen in der Schwangerschaft und das Abortgeschehen sind ebenfalls ausführlich behandelt. Der von gynäkologischen Kollegen eher ungeliebte Bereich der dermatologischen Belange wird systematisch und praxistauglich auf den Punkt gebracht. Im letzten Kapitel wird das PCOS aus Patientensicht mit persönlichen Berichten von Betroffenen beleuchtet; inwiefern dieses Kapitel tatsächlich in den sehr wissenschaftlichen Rahmen des Buches passt, bleibt dahingestellt. Mit einer Übersicht der aktuellen Literatur vertiefen die Autoren an

geeigneten Stellen die Diskussion, zum Beispiel um die Effektivität unterschiedlicher medikamentöser Therapien. Sinnvoll gewählte Tabellen, Schaubilder und einzelne Fotos unterstützen und veranschaulichen den Text.

Den Herausgebern ist es gelungen, das Krankheitsbild, das je nach Lebenssituation und im Vordergrund stehenden Symptomen unterschiedliche Herangehensweise fordert, für den Leser fassbar zu machen und die jeweiligen Therapieoptionen in die Tiefe gehend darzustellen. Dieses Buch ist einerseits für endokrinologisch tätige Kollegen aller betroffenen Fachrichtungen zur Einarbeitung in die Thematik zu empfehlen, andererseits als Nachschlagewerk für detaillierte Informationen zu Teilaspekten des PCOS geeignet.

*Dr. Eva Neunhoffer,
Tübingen*

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis
Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.

 © 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913
LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zugelassen wurden inzwischen:

- **Fidaxomicin** (Dificlir, FGK Representative Service GmbH) bei Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhö (siehe Arzneimitteltherapie 2011;29:362)
- **Azilsartan** (Edabri, Ipreziv, Takeda) bei Hypertonie (siehe Arzneimitteltherapie 2011;29:362)

Zulassungsempfehlung für **Pasireotid** (Signifor, Novartis): Das Somatostatin-Analogen soll angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit Cushing-Syndrom, bei denen eine Operation nicht infrage kommt oder bereits fehlgeschlagen ist. Pasireotid bindet mit hoher Affinität an Somatostatin-Rezeptoren; es senkt das freie Cortisol im Urin und verbessert die Symptomatik der Patienten.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Zulassungserweiterung für **Impfstoff gegen Rotaviren** (RotaTeq, Sanofi Pasteur MSD) empfohlen: Der Lebendimpfstoff zur Prävention einer Gastroenteritis, die durch Rotaviren verursacht wird, kann nun bei Säuglingen und Kleinkindern von 6 bis 32 Wochen – anstatt bisher 6 bis 26 Wochen – eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Zulassungserweiterung für **Infliximab** (Remicade, Janssen Biologics B.V.) empfohlen: Der Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Hemmer ist seit einigen Jahren zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Morbus Crohn zugelassen. Nun kann er auch bei Kindern ab sechs Jahren mit mäßig schwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingesetzt werden, die auf eine konventionelle Therapie einschließlich Glucocorticoiden und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin nicht ausreichend ansprechen oder wenn diese Therapien kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Negatives Votum für **Pralatrexat** (Folotylin, Allos Therapeutics): Der Antimetabolit war vorgesehen als Therapeutikum bei peripherem T-Zell-Lymphom.

Allerdings sieht die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht als ausreichend belegt an. Pralatrexat wurde bei 155 therapierefraktären Patienten untersucht, aber weder mit Placebo noch mit einer anderen Therapie verglichen; außerdem wurde nur das Therapieansprechen ausgewertet, nicht aber die Auswirkungen auf das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Rücknahme der Zulassung für orales **Me-probamat** (z. B. Equanil, in Deutschland kein Handelspräparat): Eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Sedativums und Anxiolytikums ergab, dass die Risiken, insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen einschließlich Koma, den Nutzen überwiegen.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Sicherheitshinweis zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis): Nachdem die FDA in den USA einen Todesfall innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis des Medikaments gemeldet hatte, überprüft auch die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fingolimod. Fingolimod ist indiziert bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender multipler Sklerose. In der aktuellen Fachinformation wird bereits darüber informiert, dass Fingolimod nach der ersten Dosis eine vorübergehende Bradykardie verursachen und möglicherweise einen AV-Block auslösen kann. Daher ist eine Überwachung der kardialen Funktion erforderlich: Vor Behandlungsbeginn sollte grundsätzlich ein EKG erstellt werden. Außerdem sollten die Patienten während der ersten 6 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis kontinuierlich mittels EKG überwacht und Blutdruck und Herzfrequenz in diesem Zeitraum stündlich kontrolliert werden. Bei Patienten mit Hinweisen auf klinisch bedeutsame kardiale Auffälligkeiten sollte die Überwachung bis zu deren Rückbildung weitergeführt werden.
Mitteilung der EMA vom 20.01.2012, Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 194 vom 26.01.2012

Zulassungsempfehlungen durch das Komitee für Orphan-Drugs der Europäischen Arzneimittelagentur (COMP) für **Carbetocin** (Ferring), **Oleylphosphocholin** (Daфра Pharma International) und **Sialinsäure** (NDA Regulatory Science):

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

- Der Oxytocin-Agonist **Carbetocin** soll bei Prader-Willi-Syndrom eingesetzt werden, einer seltenen genetischen Erkrankung, die zu stark gestörtem Essverhalten mit Adipositas, gestörter Funktion der hormonbildenden Sexualorgane sowie Schwierigkeiten beim Lernen und im Sozialverhalten führt. Carbetocin ist seit 2006 in Deutschland zur Vorbeugung von Uterusatonie bei Kaiserschnittgeburten zugelassen.
- **Oleylphosphocholin** ist ein Alkylphosphocholin und hat ausgeprägte antiproliferative Eigenschaften. Es soll gegen Leishmaniose zum Einsatz kommen. Die parasitäre Erkrankung kommt in Europa selten vor, ist aber in Entwicklungsländern weit verbreitet. Von einer Einführung als Orphan-Drug in der EU sollen auch die Entwicklungsländer profitieren.
- **Sialinsäure** soll bei erblicher Einschlusskörper-Myositis (HIBM) eingesetzt werden, einer fortschreitenden nichtentzündlichen Muskelerkrankung, die zu Muskelschwäche und Muskelschwund führt und

in deren Verlauf es zu schwerwiegenden körperlichen Einschränkungen kommt.

Mitteilung der EMA vom 16.01.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Axitinib (Inlyta, Pfizer): Der Tyrosinkinasehemmer soll angewendet werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die zuvor auf andere Therapien nicht ausreichend angesprochen haben. Axitinib hemmt selektiv die VEGF(Vascular endothelial growth factor)-Rezeptoren 1, 2 und 3.

Mitteilung der FDA vom 27.01.2012

Zulassung für Glucarpidase (Voraxaze, BTG International): Glucarpidase soll bei Patienten mit toxischen Blutspiegeln von Methotrexat infolge einer Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Das Enzym wird intravenös verabreicht und baut Methotrexat schnell ab. Die Zulassung erfolgte mit Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der FDA vom 17.01.2012

Sicherheitshinweis zu Brentuximab vedotin (Adcetris, Seattle Genetics): Brentuximab vedotin wurde im August 2011 für die Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom und dem seltenen systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (ALCL) zugelassen. Unter der Therapie mit dem Antikörper-Konjugat (einer Verbindung, die aus einem Antikörper- und einem zytostatischen Teil besteht) sind zwei weitere Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten. Ein Fall war bereits zum Zeitpunkt der Zulassung bekannt. In die Fachinformation muss nun ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen werden. Als neue Kontraindikation wurde eine gleichzeitige Therapie

mit Bleomycin aufgenommen, weil das Risiko toxischer Wirkungen auf die Lunge erhöht wird.

Mitteilung der FDA vom 13.01.2012

Sicherheitshinweis zu Natalizumab (Tysabri, Biogen): Der Immunmodulator, der bei Patienten mit multipler Sklerose oder mit Morbus Crohn eingesetzt wird, verursacht in seltenen Fällen eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Nun wurde eine Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) als Risikofaktor für eine PML ausgemacht und ein entsprechender Antikörpertest von der FDA genehmigt. Bei Patienten mit positivem JCV-Test und/oder weiteren Risikofaktoren für eine PML sollen Nutzen und Risiken sorgfältig abgewogen werden.

Mitteilung der FDA vom 20.01.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Stufenplanverfahren, Stufe II, zu Metoclopramid (z. B. Passertin): Gegenstand der Bewertung sind unter anderem die beobachteten schwerwiegenden neurologischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen vor dem Hintergrund eines nur schwach belegten Nutzens. Es soll eine Nutzen-Risiko-Bewertung für alle in der EU zugelassenen Anwendungsgebiete durchgeführt werden.

Mitteilungen des BfArM vom 27.12.2011 und vom 04.01.2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Aliskiren (Rasilez, Rasilez HCT, Rasilamlo, Novartis) wegen potenzieller kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse bei Patienten mit

Typ-2-Diabetes und Nierenfunktionsstörungen und/oder kardiovaskulären Erkrankungen: Bei Patienten, die mit dem Antihypertensivum Aliskiren behandelt werden, ist eine Überprüfung notwendig. Diabetiker sollten nicht mit einer Kombination von Aliskiren und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt werden. Liegt bei Diabetikern eine solche Kombination vor, sollte Aliskiren abgesetzt und eine alternative blutdrucksenkende Medikation in Betracht gezogen werden.

Hintergrund der Sicherheitsbedenken ist eine Zwischenauswertung der ALTITUDE-Studie, in der bei Typ-2-Diabetikern unter Standardtherapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kein Nutzen einer zusätzlichen Behandlung mit Aliskiren nachgewiesen werden konnte. Es zeigte sich jedoch eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse wie nichttödlicher Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie. Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 192 vom 05.01.2012

Rote-Hand-Brief zu Bortezomib (Velcade, Janssen-Cilag) wegen unsachgemäßer Applikation: Das Zytostatikum darf ausschließlich intravenös verabreicht werden. Hintergrund des Rote-Hand-Briefs sind drei Fälle einer versehentlichen intrathekalen Applikation mit tödlichem Ausgang, die seit der Erstzulassung berichtet wurden. Bortezomib wird in Kombination mit Melphalan und Prednison oder als Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 193 vom 16.01.2012, Mitteilung der EMA vom 20.01.2012

Bettina Christine Martini,
Legau