

Zwei Wochen nach Absetzen des CSE-Hemmers ist die Symptomatik deutlich rückläufig und der 73-Jährige nur noch durch leicht „verschmiertes“ Sehen beeinträchtigt (NETZWERK-Bericht 13.637). Bereits vor zehn Jahren hatten wir drei Berichte über Diplopie in Verbindung mit Simvastatin (ZOCOR, Generika) bzw. Lovastatin (MEVINACOR, Generika) veröffentlicht (a-t 1998; Nr. 12: 116; 1999; Nr. 1: 17). Jetzt bestätigt eine aktuelle Auswertung von 256 Ereignissen mit Ptosis, Diplopie bzw. Ophthalmoplegie in Verbindung mit Statinen den Zusammenhang: In 62 Berichten ist eine Besserung der Symptome nach Absetzen dokumentiert. 14-mal verläuft ein Reexpositionsversuch positiv. Die Störwirkungen am Auge sind bei allen hierzulande im Handel befindlichen Statinen einschließlich dem seit Januar auch in Deutschland erhältlichen ▼Rosuvastatin (CRESTOR, vgl. Seite 17) aufgetreten, außerdem unter Cerivastatin (LIPOBAY, außer Handel). Die Autoren vermuten, dass die von CSE-Hemmern bekannte Myositis auch die Augenmuskeln betreffen und so die Effekte am Auge bedingen kann (FRAUNFELDER, F.W.: Ophthalmol. 2008; 115: 2282-5). Entsprechende Hinweise vermissen wir in vielen Fachinformationen, z.B. von CRESTOR, SORTIS und ZOCOR.

Nebenwirkungen

CLOPIDOGREL (PLAVIX, ISCOVER)

... Probleme mit Protonenpumpenhemmern?

Der Plättchenhemmer Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX) ist selbst inaktiv („Prodrug“). Erst nach hepatischer Umwandlung in einen Thiolmetaboliten wird die Thrombozytenaggregation gehemmt. Das Zytochrom (CYP) 2C19 ist wesentlich an der Verstoffwechselung beteiligt. Wirkstoffe, die dieses Zytochrom hemmen oder um die Bindungsstelle konkurrieren, behindern möglicherweise die Umwandlung in den aktiven Metaboliten und schwächen die Wirkung von Clopidogrel ab. Hierzu gehören einige Protonenpumpenhemmer (PPI). In einer randomisierten Studie sinken bei Patienten nach Koronarangioplastie unter Clopidogrel plus Omeprazol (ANTRA MUPS, Generika) im Vergleich zu Clopidogrel allein die Spiegel des wirksamen Metaboliten und, gemessen an der In-vitro-Plättchenaktivität, die Wirkung.¹ Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist jedoch unklar. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA forderte Ende Januar von den Clopidogrel-Herstellern Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb weitere Studien, um die Bedeutung der Interaktion zu klären.²

In einer jetzt veröffentlichten firmenunabhängigen Fallkontrollstudie³ wird geprüft, ob die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern und Clopidogrel die Rate an Reinfarkten oder die Sterblichkeit erhöht. 734 Herzinfarktpatienten, die unter Clopidogreleinnahme innerhalb eines Jahres einen Reinfarkt erlitten haben oder verstorben sind, werden als „Fälle“ ausgewählt und mit 2.057 Kontrollen ohne Reinfarkt oder Tod verglichen. Die Einnahme eines PPI in den letzten 30 Tagen vor dem erneuten Ereignis ist nach Korrektur für Begleiterkrankungen und Komedikation mit einem um ein Viertel erhöhten relativen Reinfarktrisiko verbunden (Adjustiertes Odds Ratio (OR) 1,27; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,03-1,57). Wird dabei Pantoprazol (PANTOZOL, Generika), das CYP 2C19 nicht hemmen soll, „herausgerechnet“, erhöht sich das relative Risiko für die restlichen PPI auf 1,4. Die Sterblichkeit wird hingegen durch gleichzeitige Einnahme von PPI nicht erhöht (OR 0,8).

Die Resultate der Studie erscheinen robust: Eine länger als 30 Tage zurückliegende Einnahme eines Protonenpumpenhemmers erhöht das Infarktrisiko nicht, ebenso wenig wie die eines CYP-2C19-unabhängigen H₂-Antagonisten. Interaktionstests, die Unterschiede zwischen verschiedenen Protonenpumpenhemmern bestätigen würden, fehlen allerdings.

Andere Arbeiten kommen zudem zu gegensätzlichen Resultaten: In einer Kohortenstudie, in der der Einfluss genetischer Variationen von CYP 2C19 auf die Clopidogrelwirkung bei 2.200 Patienten nach Herzinfarkt untersucht wird, nimmt die Wirkung in einer zusätzlichen prospektiv geplanten Auswertung unter gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol nicht ab.⁴ In einer anderen Studie mit 300 Patienten lässt sich für Eso-meprazol (NEXIUM) kein Einfluss auf die Plättchenaggregation erkennen, obgleich es wie das Razemat Omeprazol über CYP 2C19 metabolisiert wird.⁵

Die Zytochrom-P450-Enzyme unterliegen einer erheblichen genetischen Variabilität. Bei etwa 3% bis 5% der Bevölkerung ist CYP 2C19 inaktiv (a-t 2001; 32: 89-91). Nach Daten aus Kohortenstudien sind diese CYP-2C19-Varianten mit verringerten Blutspiegeln des aktiven Clopidogrelmetaboliten und gesteigerter Plättchenaggregation verbunden.^{6,7} Bei Einnahme von Clopidogrel ist in mehreren Kohortenstudien im Vergleich zu Personen mit „funktionierenden“ Enzymvarianten die Rate kardiovaskulärer Komplikationen erhöht.^{4,7,8} Doch auch hier sind die Daten schwer zu deuten. In einer dieser Arbeiten⁴ mit 2.208 Patienten nach akutem Herzinfarkt ist das Risiko für Reinfarkt, Schlaganfall oder Tod bei Vorliegen von zwei inaktiven Allelen verdoppelt (Hazard Ratio [HR] 1,98; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,1-3,6). Liegt nur eine inaktive Variante vor, ergibt sich kein erhöhtes Risiko. Zudem ist ein Wirkverlust von Clopidogrel auch durch andere Faktoren wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz möglich.⁹ Die praktische Bedeutung der Befunde bleibt daher unklar. Eine Indikation für genetische Testung oder Änderung der Dosierungsvorschriften lässt sich aus ihnen nicht ableiten.

■ **Daten aus Observationsstudien weisen auf eine verringerte Wirksamkeit des Plättchenhemmers Clopidogrel (PLAVIX, ISCOVER) hin, wenn gleichzeitig Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol (ANTRA MUPS, Generika) eingenommen werden. Die derzeitigen Daten reichen jedoch für eine abschließende Risikobewertung nicht aus. Ein Vorteil für Pantoprazol (PANTOZOL, Generika) ist nicht ausreichend gesichert.**

■ **Ist Clopidogrel notwendig, sollte nur bei klarer Indikation gleichzeitig ein Protonenpumpenhemmer eingenommen werden. Gegebenenfalls kann auf H₂-Antagonisten wie Ranitidin (SOSTRIL, Generika) ausgewichen werden.**

■ **Auch für Patienten mit inaktiven Zytochrom-2C19-Varianten liegen Risikosignale vor, die auf eine Abnahme der Clopidogrelwirkung und eine Steigerung kardiovaskulärer Komplikationen hinweisen. Die Daten reichen ebenfalls nicht aus, routinemäßige Gentests zu empfehlen.**

■ **Azetylsalizylsäure (ASPIRIN, Generika) ist bei den meisten Gefäßerkrankungen Mittel der Wahl. Die Indikation für Clopidogrel ist streng zu stellen (a-t 2006; 37: 101-2, 107-9).**

(R = randomisierte Studie)

- R 1 GILARD, M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51: 256-60
- 2 FDA: Early Comm. about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate; http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm
- 3 JUURLINK, D.N. et al.: CMAJ 2009; 180 (7), DOI: 10.1503/cmaj.082001
- 4 SIMON, T. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 360: 354-62
- 5 SILLER-MATULA, J.M. et al.: Am. Heart J. 2009; 157: 148.e1-5
- 6 FRERE, C. et al.: Am. J. Cardiol. 2008; 101: 1088-93
- 7 MEGA, J.L. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 360: 354-62
- 8 COLLET, J.-P. et al.: Lancet 2009; 373: 309-17
- 9 STOREY, R.F.: Lancet 2009; 373: 276-8

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Azetyl-
salizylsäure:
ASPIRIN
(A, CH)

Clopidogrel:
PLAVIX
(A, CH)

Eso-me-
prazol:
NEXIUM
(A, CH)

Lovastatin:
MEVACOR
(A)

Omeprazol:
LOSEC
(A)
ANTRA
MUPS
(CH)

Pantoprazol:
ZURCAL
(A, CH)

Ranitidin:
ZANTAC
(A)
ZANTIC
(CH)

Rosu-
vastatin:
CRESTOR
(A, CH)

Simvastatin:
ZOCOR
(A)
ZOCOR
(CH)

NEUROLEPTIKA: PLÖTZLICHER HERZTOD

Die Sterblichkeit schizophrener Patienten ist doppelt bis dreifach so hoch wie die der Allgemeinbevölkerung.¹⁻³ Sie hat im Gegensatz zu Nichterkrankten in den letzten drei Jahrzehnten nicht ab-, sondern zugenommen.³ Ursächlich werden neben der hohen Suizidrate auch metabolische Nebenwirkungen der neuroleptischen Therapie wie Gewichtszunahme und Diabetes mellitus, die unter einigen „atypischen“ Mitteln