

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Amitriptylin:
SAROTEN
(A, CH)

Azetyl-
salizylsäure:
ASPIRIN
(A, CH)

Clopidogrel:
PLAVIX
(A, CH)

Fluoxetin:
FLUCTIN
(A, CH)

Halofantrin:
HALFAN
(CH)

Heparin:
HEPARIN
IMMUNO
(A)
LIQUEMIN
(CH)

Johannis-
kraut:
JARSIN
(A, CH)

Paroxetin:
SEROXAT
(A)
DEROXAT
(CH)

Pimozid:
ORAP
(A, CH)

Theophyllin:
UNIFYL
(A, CH)

Thioridazin:
MELLERIL
(A, CH)

QT-verlängernde Arzneimittel: Interaktionen sind ein wichtiger Risikofaktor für die Auslösung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen durch QT-Zeit-verlängernde Arzneimittel. Der Kombinationspartner kann zum einen selbst kardiotoxisch wirken, zum anderen durch Einfluss auf Herzfrequenz oder Kaliumspiegel Rhythmusstörungen begünstigen. Er kann aber auch Metabolismus und Ausscheidung des QT-verlängernden Mittels stören.¹⁴ Die kardiotoxischen Antihistaminika Terfenadin und Astemizol (HISMANAL; a-t 1997; Nr. 1: 16) und das Prokinetikum Cisaprid (a.H.*: ALIMIX, PROPULSIN; a-t 1998; Nr. 7: 68) werden durch CYP 3A4 abgebaut und haben daher viele Stoffwechselkonkurrenten. Dies gilt auch für das QT-verlängernde Malariamittel Halofantrin (HALFAN; a-t 1994; Nr. 6: 56) und das Neuroleptikum Pimozid (ORAP; a-t 1996; Nr. 11: 116).

Trizyklische Antidepressiva und viele Neuroleptika, darunter auch Thioridazin (MELLERIL u.a.), werden hauptsächlich von CYP 2D6 verstoffwechselt.⁴ Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, vor allem Fluoxetin (FLUCTIN u.a.) und Paroxetin (SEROXAT u.a.), wirken dagegen als Hemmstoffe von CYP 2D6. Kombinierte Einnahme kann die Wirkspiegel der QT-verlängernden Trizyklika und Neuroleptika deutlich erhöhen (a-t 1997; Nr. 9: 92, 97-8). Komedikation mit Thioridazin ist kontraindiziert. Tod durch Fluoxetin-bedingte Intoxikation mit Amitriptylin (SAROTEN u.a.) ist beschrieben.¹⁵

Johanniskraut: Johanniskraut (JARSIN u.a.) induziert die Aktivität von CYP 3A4, CYP 1A2 und CYP 2C9. Es senkt beispielsweise die Plasmaspiegel von Proteasehemmern, oralen Kontrazeptiva, Kumin-Antikoagulantien, Theophyllin (SOLOSIN u.a.) und Immunsuppressiva. Bei Transplantatempfängern sind unter Einnahme von Johanniskraut akute Abstoßungsreaktionen beschrieben, bei hormoneller Kontrazeption ungewollte Schwangerschaft (a-t 2000; 31: 31 und 2001: 32: 35).

Nahrungsmittel, Alkohol, Rauchen: Flavonoide im Grapefruitsaft hemmen die Aktivität von CYP 3A4 im Darm und können die Plasmaspiegel von Substraten dieses Enzyms beträchtlich erhöhen. Wegen des variablen Gehaltes der Inhaltsstoffe lässt sich dieser Effekt, beispielsweise zur Einsparung von Ciclosporin, nicht therapeutisch nutzen (a-t 1997; Nr. 6: 70). Alkohol wirkt akut als CYP-Hemmer, chronisch kann er die Enzymaktivität induzieren. Tabakrauch wirkt als Induktor von CYP 1A2.¹

■ **Wichtigstes CYP-450-Isoenzym ist CYP 3A4. Es metabolisiert 50% der gebräuchlichen Arzneimittel.**

■ **CYP 2D6 verstoffwechselt 25% der Arzneimittel. CYP 2D6 und 2C19 werden polymorph vererbt mit abgeschwächter Aktivität bei einem Teil der Bevölkerung.**

■ **Klinisch relevante Wechselwirkungen durch Hemmung oder Induktion des Enzymsystems CYP 450 sind vor allem dann zu erwarten, wenn sich die Konzentration eines Wirkstoffes stark verändert oder der betroffene Stoff eine geringe therapeutische Breite hat.**

■ **Man kann sich nicht alle Interaktionen merken. Es empfiehlt sich daher, immer dann nachzuschauen, wenn Therapieänderungen mit „CYP-auffälligen“ Mitteln (z.B. Statinen) geplant sind.**

■ **Auch Wechselwirkungen lassen sich am besten überschauen, wenn man sich auf möglichst wenige bewährte Arzneimittel beschränkt.**

1 Drug Ther. Bull. 2000; 38: 93-5

2 BENET, L.Z. et al.: In: HARDMAN, J.G. et al.: (Editors): „GOODMAN and GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 9. Auflage, McGRAW-HILL, New York 1996, Seite 3-27

3 LIN, J.H., LU, A.Y.H.: Clin. Pharmacokinet. 1998; 35: 361-90

4 MARTIN-FACKLAM, M. et al.: Dtsch. med. Wschr. 2000; 125: 63-7

5 Rote Liste 2001; PANTOZOL 20 mg 60 173

6 MARTIN, J., FAY, M.: Austral. Prescriber 2001; 24: 10-2

7 WESTPHAL, J.F.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2000; 50: 285-95

8 GRUER, P.J.K. et al.: Am. J. Cardiol. 1999; 84: 811-5

* Cisaprid wird wahrscheinlich für stark eingeschränkte Indikationen demnächst wieder zugelassen.

9 BOTTORF, M.: Atherosclerosis 1999; 147: S23-30

10 HERMAN, R.J.: CMAJ 1999; 161: 1281-6

11 GUYTON, J.R. et al.: Am. J. Cardiol. 1999; 84: 497

12 Bayer: Schreiben vom 5. Juli 2001

13 Med. Letter 2001; 43: 1-2

14 DHEIN, S.: Dtsch. med. Wschr. 2000; 125: 703-8

15 PRESKORN, S.H., BAKER, B.: JAMA 1997; 277: 1682

Therapiekritik

CLOPIDOGREL (ISCOVER, PLAVIX) BEI AKUTEM KORONAR-SYNDROM?

Bei akutem Koronar-Syndrom gehören Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN u.a.) und Heparin (LIQUEMIN N u.a.) zur antithrombotischen Basistherapie. Besteht ein hohes Infarkt-risiko, wie bei Patienten mit anhaltenden Schmerzen trotz anti-anginöser Therapie, EKG-Veränderungen, instabilem Kreislauf, Troponin-Erhöhung u.a., soll nach amerikanischen und europäischen Leitlinien zudem ein Glykoprotein-IIb/IIIa (GP)-Blocker verwendet und möglichst frühzeitig auch eine Angioplastie durchgeführt werden.^{1,2}

Die CURE*-Studie verfolgt eine andere Strategie und vergleicht bei 12.500 Patienten mit hohem Risiko Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX; initial 300 mg, dann 75 mg/Tag über drei bis zwölf Monate) und Placebo zusätzlich zu ASS und Heparin.³ Beteiligt sind Zentren, bei denen frühe Koronarographien und Angioplastien sowie GP-Blocker nicht zur Routine gehören. Invasives Vorgehen einschließlich koronarem Bypass oder Angioplastie war jedoch möglich, wenn die Behandelnden dies für erforderlich hielten. Die kontrollierte Studie wurde für diese Zeit bis zu vier Wochen lang unterbrochen und die „offene“ Einnahme von Clopidogrel erlaubt.

Nach etwa zehn Monaten mindert Clopidogrel kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkte und Hirninsulte von 11,5% auf 9,3% (primärer kombinierter Endpunkt). Separat betrachtet sind nur Myokardinfarkte seltener (6,7% vs. 5,2%). Der Effekt ist schon nach wenigen Tagen fassbar und scheint nach drei Monaten voll ausgeprägt zu sein. In verschiedenen Subgruppen (nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, individuellem Risiko, EKG- und Enzymbefund u.a.) sind die Ergebnisse im Wesentlichen vergleichbar. Relevante Blutungen kommen unter Clopidogrel häufiger vor (2,7% vs. 3,7%), nicht aber lebensbedrohliche oder Hirnblutungen.

16,5% der Patienten erhalten außerhalb des Studienplans einen koronaren Bypass, 21,2% eine perkutane Angioplastie. Bei diesen Patienten tritt der primäre Endpunkt zwar häufiger ein, sie profitieren aber von Clopidogrel in gleichem Ausmaß wie die Gesamtgruppe. Schon vor der Angioplastie (im Mittel nach zehn Tagen) senkt Clopidogrel die Infarktrate (5,1% vs. 3,6%). In den 30 Tagen nach Angioplastie werden kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkte und Notfall-Revaskularisationen (primärer kombinierter Endpunkt in der Substudie mit Angioplastie „PCI-CURE“) nochmals von 6,4% auf 4,5% vermindert. Diese Reduktion ist auf die Einnahme vor dem Eingriff zurückzuführen, da in den ersten Wochen nach der Angioplastie mehr als 80% der Patienten „offen“ Clopidogrel erhalten. In den Monaten bis Studienende hat Clopidogrel dann keinen weiteren Einfluss mehr auf Infarktrate und kardiovaskuläre Todesfälle. Pro 100 Patienten können etwa zwei koronare Eingriffe vermieden werden.⁴

FAZIT: Die CURE-Studie lässt eine Wirksamkeit von Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX) beim akuten Koronar-Syndrom erkennen. Offen bleibt jedoch der Stellenwert im Vergleich zur derzeit empfohlenen frühen invasiven Therapie und Gabe von GP-Blockern. Von den aktuellen Leitlinien sollte deshalb nicht abgewichen werden. Die frühzeitige zusätzliche Einnahme von Clopidogrel scheint ausreichend sicher und kann die Behandlungsergebnisse möglicherweise weiter verbessern. Weitgehend

* (PCI-) CURE = (Percutaneous Coronary Intervention) Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events