

Frau, die innerhalb von sieben Monaten 23 kg zugenommen hat, wird schlafend vor dem offenen Kühlschrank entdeckt. Ein weiterer Patient besorgt sich ebenfalls im Schlaf Lebensmittel aus der Küche. Eine Frau erwacht mit einem Pinsel in der Hand. Im Schlaf hatte sie die Wohnungstür bemalt.¹

Ein Kollege berichtet unserem NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION über „ausgeprägtes Schlafwandeln mit erheblicher Selbstgefährdung“ bei einer 40-jährigen Frau unter Zolpidem plus Perazin (TAXILAN u.a.; NETZWERK-Bericht 9.479). Bei einer 60-Jährigen folgt nach einer Tablette eine nächtliche autoaggressive Phase – sie schabst sich beide Füße mit einem Hornhauthobel auf – und Amnesie am Morgen (NETZWERK-Bericht 5.995).

In den USA sind inzwischen Folgen von Autofahren unter Zolpidem-Einfluss („Schlaf fahren“) gerichtsanhängig. So soll eine Frau erst von der Polizei erfahren haben, dass sie nachts mit dem Auto einen parkenden Wagen gerammt hat. Sie sei im Bett ohne Erinnerung an den Vorgang aufgewacht.³ Angesichts der kurzen Halbwertszeit von Zolpidem von zwei bis drei Stunden verwundert es, dass das Hypnotikum häufig in den Akten von Verkehrsvergehen genannt wird. In Wisconsin (USA) fand sich Zolpidem innerhalb von fünf Jahren im Blut von 187 auffällig gewordenen Fahrern.³ Falscher Einnahmezeitpunkt, überhöhte Dosis und Alkohol können zu Fehlreaktionen beigetragen haben.

Nächtliches Essen mit anterograder Amnesie ist auch für die kurzwirkenden Benzodiazepine Midazolam (DORMICUM u.a.) und Triazolam (HALCION) bekannt.² Patienten und deren Angehörige müssen wissen, dass unter Einnahme von kurzwirkenden Benzodiazepin-Rezeptoragonisten wie Zolpidem Schlafwandeln möglich ist mit Aktivitäten, die Eigen- und Fremdgefährdung einschließen. In den Fachinformationen, beispielsweise von STILNOX,⁴ fehlen konkrete Warnungen vor diesem gefährlichen Nebenwirkungskomplex.

1 Austr. Adv. Drug React. Bull. 2007; 26: 2-3

2 MORGENTHALER, T.I., SILBER, M.H.: Sleep Medicine 2002; 3: 323-7

3 Scrip 2006; Nr. 3140: 14

4 Sanofi-Synthelabo: Fachinformation STILNOX, Stand Jan. 2003

Ⓢ* ROSIGLITAZON (AVANDIA) STEIGERT FRAKTURRISIKO

In der im Dezember 2006 publizierten ADOPT***-Studie, einem Vergleich oraler Antidiabetika, erleiden die teilnehmenden Frauen im Verlauf von vier bis sechs Jahren unter Rosiglitazon (AVANDIA) signifikant häufiger Knochenbrüche (9,3%) als unter Metformin (GLUCOPHAGE u.a.; 5,1%) oder Glibenclamid (EUGLUCON u.a.; 3,5%; a-t 2007; 38: 23-4), hauptsächlich an den Extremitäten. Bei Männern ist der Unterschied nicht signifikant (4,0% unter Rosiglitazon versus jeweils 3,4% unter den beiden anderen Antidiabetika).¹ In den USA warnt der Rosiglitazonanbieter GlaxoSmithKline jetzt vor erhöhtem Frakturrisiko bei Frauen unter Langzeiteinnahme von Rosiglitazon. Die Ergebnisse einer Sicherheitsanalyse zu Frakturen in einer weiteren Langzeitstudie, die auf kardiovaskuläre Endpunkte angelegt ist und bis 2009 abgeschlossen sein soll, stimmen mit denen aus der ADOPT-Studie überein.² Nähere Einzelheiten werden nicht mitgeteilt. Ein Rote-Hand-Brief soll nach Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Vorbereitung sein.³

Der Befund ist mit dem Wirkmechanismus vereinbar: Der Zellkernrezeptor PPAR-γ***, den Rosiglitazon aktiviert, kommt auch im Knochen vor. PPAR-γ reguliert hier die Reifung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen, die sich zu Fettzellen oder zu den für die Knochenneubildung verantwortlichen Osteoblasten entwickeln können. PPAR-γ-Agonisten wie Rosiglitazon fördern in vitro stärker die Differenzierung zu Fettzellen als zu Osteoblasten.⁴ In Tierversuchen mit

* Vorversion am 21. Febr. 2007 als blitz-a-t veröffentlicht.

** ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial

*** PPAR-γ = Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor-γ

A 4330 E Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Glibenclamid: EUGLUCON (A, CH)

Metformin: GLUCOPHAGE (A, CH)

Midazolam: DORMICUM (A, CH)

Pioglitazon: ACTOS (A, CH)

Rosiglitazon: AVANDIA (A, CH)

Triazolam: HALCION (A, CH)

Nagern nehmen unter Rosiglitazon Knochenneubildung und Knochendichte ab.⁵

Eine mit öffentlichen Geldern geförderte neuseeländische Studie bekräftigt ebenfalls den Verdacht auf knochenschädigende Wirkung von Rosiglitazon. Bei 50 gesunden Frauen nach den Wechseljahren, die nach randomisierter Zuteilung 14 Wochen lang täglich bis zu 8 mg Rosiglitazon oder Placebo einnehmen, nehmen die Serumkonzentrationen von Markern der Knochenneubildung (Osteocalcin -10%, PINP* -13% im Vergleich zu stabilen Werten unter Placebo) und die Knochendichte an der Hüfte (-1,9% vs. -0,2% unter Placebo) in der Verumgruppe signifikant ab, numerisch auch die Knochendichte an der Wirbelsäule (-1,2% vs. -0,2%).⁴

Das Muster der Veränderungen im Knochenstoffwechsel ähnelt nach Einschätzung der neuseeländischen Autoren dem nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie. Sie fordern, die Knochensicherheit als Endpunkt in klinische Studien zu Glitazonen mit aufzunehmen.⁴ Ob hauptsächlich oder ausschließlich Frauen betroffen sind, wie es sich auch in einer kleinen Beobachtungsstudie zur Knochendichte unter Glitazonen andeutet,⁶ bleibt zu klären.⁴ Unklar ist auch, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt: Nach den spärlichen präklinischen Daten hat Pioglitazon (ACTOS) ähnliche Knocheneffekte wie Rosiglitazon.⁴

■ **Das Antidiabetikum Rosiglitazon (AVANDIA) steigert in zwei kontrollierten klinischen Langzeitstudien das Knochenbruchrisiko. Der Befund ist mit dem Wirkmechanismus vereinbar.**

■ **Da ein klinischer Nutzen nicht belegt ist und zudem Verdacht auf Kardiotoxizität besteht (a-t 2006; 37: 91-2; 2007; 38: 23-4), raten wir von der Anwendung ab.**

(R = randomisierte Studie)

- R 1 KAHN, S.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2427-43
 2 GlaxoSmithKline: Clinical Trial Observation of an Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with AVANDIA (rosiglitazone maleate) Tablets for Type 2 Diabetes Mellitus; Dear Health Care Provider Letter, Febr. 2007
 3 BfArM: telefonische Auskunft vom 21. Febr. 2007
 R 4 GREY, A. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., published online 30. Jan. 2007
 5 WATTS, N.B., D'ALLESSIO, D.A.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3276-8
 6 SCHWARTZ, A.V. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3349-54

* PINP = N-Telopeptid des Prokollagens Typ I

arznei-telegramm (Institut für Arzneimittelinformation),
 Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20,
 Email: redaktion@arznei-telegramm.de und vertrieb@arznei-telegramm.de

Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. H.R. GIECK, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. JUCHE, B. KERN, Apothekerin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das **arznei-telegramm** (a-t) erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Das a-t wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 €, für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 €.

Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €.

Ausland: zzgl. 7,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

Die im Heft angegebenen Internet-Adressen werden am Tag der Drucklegung auf Verfügbarkeit geprüft. Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2007, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

