

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amikacin: BIKLIN (A) AMIKIN (CH)

Atorvastatin: SORTIS (A, CH)

Ceftazidim: FORTUM (A) FORTAM (CH)

Ceftriaxon: ROCEPHIN (A, CH)

Ciprofloxacin: CIPROXIN (A, CH)

Clopidogrel: PLAVIX (A, CH)

Hyaluronsäure: HYALGAN (A)

Pravastatin: SELIPRAN (A, CH)

Simvastatin: ZOCOR (A) ZOCOR (CH)

tigt, bei denen die Wirksamkeit von Aminopenizillinen mit einem anderen Betalaktamase-Inhibitor nicht durch klinische Studien belegt ist. Uns ist als Beispiel nur das neutropenische Fieber nach Chemotherapie wegen Krebserkrankung bekannt, das sich mit Amoxicillin/Clavulansäure plus Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) per os (häuslich) eingenommen ebenso effektiv behandeln lässt wie mit intravenösen Antibiotika-Regimen wie Ceftazidim (FORTUM) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) plus Amikacin (BIKLIN u.a.).^{3,4} Belege für eine Alternative per os fehlen hier, – Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 BERG, P., HAHN, E.G.: Eur. J. Med. Res. 2001; 6: 535-42
- 2 Zschr. Chemother. 1998; 19: 1-2
- R 3 FREIFELD, A. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; 341: 305-11
- R 4 KERN, W.V. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; 341: 312-8

INTERAKTION VON ATORVASTATIN (SORTIS) MIT CLOPIDOGREL (ISCOVER, PLAVIX)?

Ist es richtig, dass von einer Arzneimittelinteraktion zwischen Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX) und Atorvastatin (SORTIS) auszugehen ist, in der Richtung, dass Atorvastatin die Clopidogrel-Wirkung aufhebt, eine Kombination von SORTIS und PLAVIX/ISCOVER also keinen Sinn machen würde? Müssen wir SORTIS absetzen, solange Clopidogrel wirken soll? Ist PRAVASIN diesbezüglich überlegen? Gibt es andere Daten als ein unveröffentlichtes Abstract,¹ welches mir von der SORTIS-Konkurrenz übergeben wurde?

Dr. med. S. HEMPEL (Fachärztin f. Allgemeinmedizin)
D-67663 Kaiserslautern
Interessenkonflikt: Anwendungsbeobachtungen für betroffene Firmen

- 1 LAU, W.C. et al.: „The antiplatelet activity of clopidogrel is inhibited by atorvastatin but not by pravastatin“ (Abstract 2086, ohne Datum und Quelle)

Wir finden über das zitierte Abstract hinaus¹ keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Atorvastatin (SORTIS) und Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX). Die Arbeit selbst ist unseres Wissens bislang nicht vollständig veröffentlicht: Bei 31 Patienten, die wegen koronarer Stentimplantation Clopidogrel einnehmen, wird zu Studienbeginn sowie nach 24 Stunden die Thrombozytenaggregation gemessen. 12 Patienten nehmen zusätzlich Atorvastatin, 4 Pravastatin (PRAVASIN), 15 keinen Lipidsenker ein. Unter Pravastatin und bei den Patienten ohne Statin ist nach 24 Stunden die Plättchenaggregation deutlich gehemmt, nicht dagegen unter Atorvastatin. Validität und klinische Bedeutung dieser kleinen, kurzzeitigen und unveröffentlichten Arbeit lassen sich nicht einschätzen. Als Wirkmechanismus wird postuliert, dass die Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel über Zytochrom P 450 (CYP) 3A4 kompetitiv gehemmt wird. Auch Atorvastatin wird durch CYP 3A4 verstoffwechselt, Pravastatin dagegen nicht relevant. An der Bildung des aktiven Clopidogrel-metaboliten ist aber neben CYP 3A4 auch CYP 2B6 beteiligt.² Eine als Leserbrief veröffentlichte retrospektive Auswertung von Plättchenaggregationstests bei 100 Patienten, die ebenfalls wegen koronarer Stents Clopidogrel einnehmen, lässt keinen Unterschied in den Ergebnissen zwischen den 25 Studienteilnehmern mit zusätzlichem Statin, darunter 9 mit Atorvastatin, und den 75 ohne Statin erkennen.³

Unseres Erachtens ist Pravastatin aber aus anderen Gründen vorzuziehen. Für Pravastatin und Simvastatin (DENAN, ZOCOR) liegen ungleich umfangreichere klinische Daten und Erfahrungen vor als für Atorvastatin (a-t 2000; 31: 102-3). Zu Atorvastatin gibt es bisher nur eine 16-wöchige Studie mit klinischem Endpunkt, die nur Patienten mit akutem Koronarsyndrom einschließt und lediglich einen marginalen Vorteil gegenüber Placebo erkennen lässt (MIRACL*; a-t 2001; 32: 50-1),⁴ –Red.

(R = randomisierte Studie)

- 1 LAU, W.C. et al.: Circulation 2000; 102 (Suppl. II): II-429, Abstract 2086
- 2 Bristol-Myers Squibb: Fachinformation ISCOVER, Stand Juli 2001
- 3 SEREBRUANY, V.L. et al.: Atherosclerosis 2001; 159: 239-41
- R 4 SCHWARTZ, G.G. et al.: JAMA 2001; 285: 1711-8

* MIRACL = Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study

HYALURONSÄURE (SUPLASYN U.A.): WAS IST BELEGT?

Ich bitte um Information über Hyaluronsäure (z.B. SUPLASYN Fertigspritze).

Dr. med. K.-P. WEIRATHER
D-87727 Babenhausen
Interessenkonflikt: Keiner

Das Polysaccharid Hyaluronsäure (HYALART u.a.) ist physiologischer Bestandteil der Synovialflüssigkeit. Ihm wird eine Bedeutung für die Gleit- und Stoßdämpfungsfunktion der Synovialflüssigkeit zugeschrieben. Im gesunden Gelenk hat Hyaluronsäure ein Molekulargewicht von 6 bis 7 Mio. Dalton (Da) und liegt in einer Konzentration von 2 bis 4 mg/ml vor.¹ Im arthrotischen Gelenk sind Molekulargewicht und Konzentration vermindert. Hyaluronsäure-Injektionen in das Gelenk sollen die physiologischen viskoelastischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit wiederherstellen („Viskosupplementation“).

Endogene Hyaluronsäure hat im Gelenk eine **Verweildauer** von wenigen Stunden. Die zur Arthrosetherapie angebotenen Hyaluronsäure-Produkte haben eine Halbwertszeit zwischen 17 Stunden (HYALART) und 1,5 Tagen (SYNVISC).^{1,2} Bis auf HYALART sind alle im Handel befindlichen Zubereitungen als Medizinprodukte zertifiziert, also ohne *behördliche* Prüfung auf Nutzen und Unbedenklichkeit (a-t 1998; Nr. 6: 58-9). Sie unterscheiden sich in ihrer Herstellung (Hahnenkamm, fermentativ) und in ihrem Molekulargewicht, das von 0,5 bis 0,7 Mio. Da (HYALART) bis 3 Mio. Da (SYNVISC) reicht.

Aus den veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien lässt sich kein Nutzen von Hyaluronsäure bei Arthrose ableiten.³ In den drei größten Studien mit 226 bis 495 Teilnehmern ergibt sich bei Intention-to-treat-Analyse kein Unterschied zu Injektionen von Vehikel- bzw. Kochsalzlösungen (jeweils einmal wöchentlich über drei bis fünf Wochen),^{4,6} in einer auch dann nicht, wenn nur diejenigen Patienten ausgewertet werden, die die Studie abschließen (Per-Protokoll-Analyse).⁶ In allen bessern sich Schmerzen und Funktion bei Arthrose des Kniegelenkes sowohl in den Verum- als auch in den Kontrollgruppen. In einer vierten Untersuchung mit 209 Patienten wird nur die weniger aussagekräftige Per-Protokoll-Auswertung mitgeteilt.⁷ Hier soll sich fünf und neun Wochen, nicht aber eine Woche nach der letzten Injektion ein signifikanter Unterschied von hoch dosierter Hyaluronsäure gegenüber einer Niedrigdosis ergeben haben. Man erfährt in der Publikation jedoch nicht, welcher Auswertungszeitpunkt oder Zeitraum für das primäre Zielkriterium im Protokoll festgelegt wurde. Weitere kleinere Studien mit weniger als 200 Teilnehmern kommen teils zu positivem, teils zu negativem Ergebnis.

Die Häufigkeit lokaler **unerwünschter Reaktionen** mit Schmerzen und Schwellung wird je nach Studie mit 1%⁴ bis 47%⁸ angegeben. In der bislang größten randomisierten Studie kommen Schmerzen im Injektionsbereich mit 23% unter Hyaluronsäure deutlich häufiger vor als unter Placebo (13%; Number needed to harm [NNH] = 10). Akute aseptische und septische Arthritis sowie Arthritis durch Kalziumpyrophosphatdihydratkristalle (Pseudogicht; a-t 2000; 31: 80) sind beschrieben,⁹⁻¹¹ darüber hinaus systemische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria und Anaphylaxie.^{12,13}

FAZIT: Intraartikuläre Hyaluronsäure (HYALART u.a.)-Injektionen haben nach den größten veröffentlichten randomisierten Studien bei Arthrose keinen Vorteil gegenüber Placebo. Wir erachten die Nutzen-Schaden-Bilanz als negativ.

(R = randomisierte Studie)

- 1 BRANDT, K.D. et al.: Arthritis Rheum. 2000; 43: 1192-203
- 2 FELSON, D.T., ANDERSON, J.J.: Arch. Intern. Med. 2002; 162: 245-7
- 3 DIEPPE, P. et al.: „Clinical Evidence“, 6. Aufl., BMJ Publishing Group, Dez. 2001, Seite 902-16
- R 4 ALTMAN, R.D., MOSKOWITZ, R.: J. Rheumatol. 1998; 25: 2203-12
- R 5 BRANDT, K.D. et al.: Clin. Orthop. Relat. Res. 2001; 385: 130-43