

Biologika und Biosimilars

Ein kleiner Überblick für mehr Durchblick

Die Biosimilar-Diskussion zieht sich durch Kongresse, Bezirksabende und Zeitschriften. Allgemeine Fragen tauchen sowohl in Krankenhäusern als auch im niedergelassenen Bereich auf. Was kann man von diesen Produkten erwarten? Wobei sollte man vorsichtig sein? Der folgende Artikel bietet Ihnen einen Überblick über den Ist-Stand der Biosimilar-Diskussion.

Was sind Biologika?

Biologika (Biopharmazeutika, Biologics) werden aus biologischem Material basierend auf DNA-Technologie oder Hybridomtechniken hergestellt. Kleine Änderungen in diesem aufwendigen, komplexen Herstellungsprozess können auch z.B. Änderungen in den Seitenketten oder der Tertiärstruktur bedeuten. Aus diesem Grund werden sowohl die Produktionsprozesse der Referenzprodukte, als auch die der biosimilaren Arzneimittel strengstens überwacht.

Alle in Europa zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneien sind gleichermaßen sicher. Wegen der Größe der einzelnen Moleküle und der komplizierten Proteinstruktur können Abweichungen in der Lagerhaltung, Verwendung neuer Zelllinien oder anderer Geräte in der Produktion immer Unterschiede in der Molekülstruktur mit

sich bringen. Aus diesem Grund sind die strenge Überwachung der Herstellung und das aufwendige Zulassungsverfahren seitens der EMA selbstverständlich.

Was sind Biosimilars?

Biosimilars sind ebenso wie deren Referenzarzneien biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Sie enthalten einen strukturell ähnlichen (similaren) Wirkstoff und verfügen über die gleiche pharmakologische Wirkung. Der ATC-Code entspricht dem des Referenzproduktes.

Wie wirksam und sicher sind Biosimilars?

Biosimilars können in Europa nicht so wie Generika lediglich durch Bioverfügbarkeitsstudien zu einer Zulassung gelangen. Es sind umfassende klinische Vergleichsstudien in einer Indikation zum Referenzprodukt gefordert. Weiters muss der Herstellungsprozess genauestens dokumentiert und geprüft, Toxizitätsstudien, nichtklinische Bioassays, pharmakodynamische und -kine-

tische Untersuchungen belegt werden. Auch nach der Zulassung gelten weiter strenge Auflagen seitens der EMA zur Durchführung von Pharmakovigilanz-Beobachtungen.

Was sind die Vorteile von Biosimilars?

Jene Biopharmazeutika können durch Biosimilars „nachgeahmt“ werden, die schon relativ lange Zeit am Markt sind und bei denen natürlich durch den längerfristigen Einsatz schon die meiste Erfahrung gesammelt werden konnte. Diese Erfahrung kann natürlich in die Entwicklung der Biosimilars einfließen. Zu diesem Vorteil kommen natürlich auch noch der – je nach Produkt und Stärke – bedeutend niedrigere Kassenpreis und damit verbunden die Kostenoptimierungen im Gesundheitsbereich.

Wie geht man mit der Verordnung von Biologika und deren Biosimilars um? Grundsätzlich sind alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel kritisch einzusetzen. Wird ein neues Produkt verwendet, so sind engmaschige Kontrollen laut Empfehlungen der Fachinformation durchzuführen und der Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten zu überwachen. Unerwünschte Wirkungen

Inhaltsverzeichnis

Biologika und Biosimilars	Seite 1–2	Statintherapie	Seite 4–5
Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium	Seite 2–4	Interaktion zwischen Clopidogrel und Portonenpumpen-Inhibitoren	Seite 6–8

sind zu protokollieren bzw. zu melden. Dies gilt sowohl für den Einsatz von Biosimilars als auch für Neueinstellungen und Umstellungen innerhalb der „originalen“ Biopharmazeutika.

Diskussion

Biosimilars bieten eine Alternative im generell sehr hochpreisigen Bereich der

Biopharmazeutika. Um neue Entwicklungen in diesen Bereichen weiterhin finanzieren zu können, ist die Nutzung dieser deutlich kostengünstigeren Präparate anzustreben.

Weiterführende Literatur:

1. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars http://www.pharmatrix.de/cms/upload/pdf/aktuelles/081209_Biosimilars_AkdAe. (Zugang am 4.3.2010)

2. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf> (Zugang am 4.3.2010)
3. Der Arzneimittelbrief 2009; 43(2): 9-11
4. Follow-On Biologics, ÖAZ 2008; 62(13): 660-661
5. Tredree R, Eur J Hosp Pharm Prac 2009; 15(3): 28-30
6. Krämer I, Tredree R, Vulto AV, Eur J Hosp Pharm Prac 2008; 14(1): 73-76
7. Satellite Symposium Report, Eur J Hosp Pharm Prac 2008; 14(2): 36-38
8. Schellekens H., Eur J Hosp Pharm Prac 2008; 14(6): 29-35
9. Erythropoetin-Biosimilars, Nephro-News 2008 (5): 11, 13-15
10. Fernandez C, Wiecek A, Locatelli F, Eur J Hosp Pharm Prac 2009; 15(2): 41-43

Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium

**International Symposium on Polypharmacy for the Elderly
8. September 2009, Med. Universität Wien**

Referenten aus Deutschland, den Niederlanden, Ungarn und Österreich berichteten bei einer Tagung in Wien über ihre spezielle Situation zum Thema Polypharmakotherapie im Alter. Im Anschluss daran wurde mit Teilnehmern aus sieben Nationen über Zukunftsmodalitäten diskutiert und ein Optionsmodell aufgezeigt.

Bezüglich des **Ist-Zustandes** wird festgestellt, dass die medikamentöse Versorgung der Generation der über 60-Jährigen in den präsentierenden Ländern im Sinne einer unkritischen Polypragmasie eine Überversorgung darstellt und daher als nicht zufrieden stellend beurteilt werden muss. Direkte Vergleiche zwischen den vier Ländern sind wegen der Uneinheitlichkeit der Analysen nicht exakt möglich, wobei die Situation bei uns in Österreich bedenklich, aber keinesfalls schlechter ist. Am meisten betrifft die Polypharmakotherapie das Herzkreislaufsystem, Nervensystem, Blut und Alimentation (ATC Codes C, N, B und A).

Von Polypharmakotherapie wird gesprochen, wenn die PatientenInnen mehr als fünf Wirkstoffe zugleich erhalten. In der untersuchten Gruppe der 60 bis 69-Jährigen imponiert die Gruppe de-

rer mit 5-8 eingenommenen Substanzen mit einem 25%-Anteil, die Patienten mit 9 bis 12 und >13 eingenommenen Substanzen haben einen Anteil von je 14%. Die Anzahl derer mit >13 eingenommenen Substanzen steigt in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen auf 24% und ab dem 80. Lebensjahr auf knapp 30%. Erschwerend kommt dazu, dass zusätzlich etwa 15% OTC Präparate eingenommen werden (1).

Die Situation multimorbider geriatrischer PatientenInnen ist ungleich schwieriger als die von „normalen“ älteren Personen, wobei für beide Gruppen hinterfragt werden muss, ob diese Personen im Stande sind ihre Medikation dahingehend zu managen, dass bei den Betroffenen

- die Feinmotorik ausreicht, um die Einnahme durchzuführen (wie z.B. Verpackung, Tablettenteilung, Tropfenzählung)
- die kognitive Kompetenz besteht, die Verschreibung umzusetzen (z.B. Einnahmezeit)
- die Notwendigkeit der Therapie erkannt wird (Priorisierung, Bedarfsmedikation).

Bei 50% der PatientenInnen und 25% der Verschreiber besteht eine Überschät-

zung der diesbezüglichen Fähigkeiten, was durch mangelnde oder fehlende Unterstützung bei 32% der unter-80-Jährigen und 43% der über-80-Jährigen verschärft wird.

Arztbezogene Faktoren

Einerseits muss vermehrt auf Dosierungen und potentielle Interaktionen Rücksicht genommen werden, was rein in der Verantwortung des Verschreibers liegt. Dasselbe gilt für die Verordnung von Medikamenten, die für alte Menschen unangemessen sind. Entsprechend der Beer's-Liste sind zahlreiche Präparate für ältere Kranke nicht geeignet (2,3), und die meisten unerwünschten Nebenwirkungen treten bei der Gabe von

- lang wirkenden Benzodiazepinen,
- Nifedipin und
- Amitriptylin auf.

Andererseits sollte bei *jeder* Verschreibung die *Notwendigkeit* hinterfragt bzw. eine *Priorisierung* gemacht werden. Die Substanzen

- Pentoxyphyllin,
- Ginkgo biloba,
- Allopurinol und
- Magnesium Salze

werden neben anderen sehr oft verschrieben (4), haben aber letztendlich keinen oder nur geringen therapeutischen Wert. „Ut aliquid fiat“ ist hier der absolut falsche Weg.

Doppelverschreibungen, vor allem bei Benzodiazepinen und Diuretika, sind ein zusätzliches Problem, das leicht vermieden werden kann (4).

Ineffektive Therapien sind nicht nur teuer, sondern auch ein großes Risiko für die PatientInnen.

Patientenbezogene Faktoren

Die erhöhte Plasmakonzentration eines Wirkstoffes führt neben einer Reduktion der Metabolisierung auch zu einer Abnahme der Rezeptoraktivität im Alter. Des Weiteren bergen die Abnahme der Homöostase und die Multimorbidität negative Effekte. Parallelbehandlungen und mangelnde oder abnehmende Compliance verschärfen die Situation zusätzlich, sodass negative Reaktionen leichter entstehen. Die nachlassende Nierenfunktion und der Einsatz von Antipsychotika bei Verhaltensstörungen stehen hier an erster Stelle bei bis zu 95% der Bewohner von Seniorenheimen (5).

Parkinsonismus, Bewegungsunruhe, muskuläre Dystonie und tardive Dyskinesie sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen einer antipsychotischen Therapie, meistens basierend auf Dosierungsfehlern.

Auf Grund der im Senium veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik empfiehlt sich, Therapien mit niedrigen Dosen zu beginnen und bis zur optimalen Dosierung langsam aufzutitrieren („Start slow, go slow“)

Sturzrisiko im Alter

Psychopharmaka sind allgemein einer der größten Risikofaktoren der „Fallsucht“ mit einer relativen Risikorate von 28,3%, gefolgt von Antiarrhythmika, Digoxin und Diuretika (6).

Im Rahmen der Polypharmakotherapie stellt die Gabe von einer Risikosubstanz bereits eine erhöhte Sturzgefahr dar. Dass dadurch auch das Frakturrisiko

steigt ist evident. Neben den Antipsychotika ist hier auf das deutlich erhöhte Risiko bei SSRI-Gabe hinzuweisen. Das Absetzen der Sturz-Risiko-Medikamente (insbesondere der Sedativa, aber auch cardio-vaskulärer Präparate) führt nachgewiesen zum Erfolg einschließlich einer Verbesserung der gesamten Bewegungssituation (7). Die Problematik des Absetzens kann minimiert werden, wenn bestimmte Medikamente erst gar nicht eingesetzt werden. Dies gilt entsprechend der Beer's Liste besonders für die Benzodiazepine.

Substanzen mit hohem Sturzpotenzial

Sedativa, Antidepressiva, Antihypertensiva, Analgetika, Antivertiginosa

Substanzen mit geringerem Sturzpotenzial

Nitrate, Antiarrhythmika, Beta-blocker-Augentropfen, Neuroleptika, Antidiabetika, Nikotinsäure, Urolog. Spasmolytika

Arzneimittelinteraktionen

Wenn man bedenkt, dass 2 Medikamente ein Risiko für Interaktionen von 13% in sich tragen, dies bei 4 Medikamenten auf 38% und bei 7 Medikamenten auf 82% ansteigt, so ist die pharmakologische Polypragmasie, insbesondere beim älteren Menschen, tunlichst zu reduzieren. Wenn man weiters bedenkt, dass es bei möglichen Interaktionen entweder zu keinen (62%) oder in 24% der Fälle zu insignifikanten Wechselwirkungen kommt, bleiben 10% klinisch relevante Wirkungen übrig und zusätzlich 4% gefährliche Nebenwirkungen. Hier ist neben den reinen arzneimittelbezogenen Wechselwirkungen zusätzlich an die extrinsische Beeinflussung durch Umwelt, Nikotin, Alkohol, ärztliches Therapiemanagement und die Marktsituation hinzuweisen. In einem zweiten Schritt sind auf intrinsischer Seite neben Alter und Organfunktionen, Nebenerkrankungen, Genetik, Geschlecht und Rasse zu berücksichtigen.

Neben diesem pharmakospezifischen Problembereich können zusätzlich von den PatientInnen noch Irrtümer und falsche

Interpretationen von Anweisungen zu negativen Auswirkungen führen.

Es darf nicht sein, dass wir die Therapie der Therapie therapieren.

Empfehlungen

Ziel des Symposiums war Empfehlungen für die Praxis zu erarbeiten. Die Beer's Liste darf als Basisliteratur in keiner Praxis fehlen, obwohl sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit stellt, aber auch klinisch nicht relevante Substanzen enthält.

– Auf Grund der Häufigkeit von Interaktionen ist folgende Reihung der Wirkstoffgruppen vorzunehmen:

1. SSRI
2. Betablocker
3. ACE-Hemmer
4. NSAR
5. Ca-Antagonisten
6. Penicilline
7. Glucocorticoide oral

Marcoumar und Diclofenac (vorwiegend im stationären Bereich), durch Kombination verursachte Blutungen stellen 50% aller Interaktionen dar. *SSRI und NSAR* (Risiko der gastrointestinalen Blutung steigt um das 16-fache) ist die häufigste Ursache von Wechselwirkungen in der täglichen ambulanten Praxis.

NSAR und ASS reduziert die cardioprotektive Wirkung der Acetylsalicylsäure.

SSRI und Tamoxifen wirkt sich negativ auf die Wirkung von Tamoxifen aus.

Clopidogrel kann in seiner Wirkung durch *Atorvastatin* bzw. *Ca-Antagonisten* bzw. *PPI* eingeschränkt werden.

– Kombinationspräparate können die Behandlung vereinfachen, werden aber die Polypharmakotherapie nicht reduzieren. Es ist daher notwendig, dass jeder Verschreiber die einzelnen aktiven Substanzen kennt einschließlich ihrer Evaluierung. Für die Einleitung der Behandlung und die Dosis titration sollen die Einzelsubstanzen eingesetzt werden. Die Verfügbarkeit eines Kombinationspräparates alleine darf die Wahl nicht beeinflussen. Bei Einhaltung dieser Schritte können eine Verbesserung

der Verträglichkeit und der pharmakologischen Wirksamkeit, die Erhöhung der Compliance sowie eine Kostenreduktion erzielt werden.

Es sind aber auch die Nachteile der Kombination ins Kalkül zu ziehen, wie die geringere Flexibilität beim Dosieren oder unnötiges Therapierisiko. Daher sind auch Kombinationen mit unklarem Nutzen wie z.B. ein Erkältungsmix oder Schmerzkombinationen zu meiden. Dies gilt besonders auch im Hinblick auf die unkontrollierte Einnahme von OTC-Präparaten.

Eine „Polypille“, wie etwa die Post-Herzinfarkt-Alles-Kombination, ist heute lediglich als Idee für die Zukunft zu sehen.

Der konsensuelle Abschluß der Veranstaltung brachte folgende Empfehlungen:

- Beratung und Training der Verordner extramural und intramural mit Qua-

litätskontrolle der Therapieempfehlungen

- Intra – extramurale Schnittstellenverbesserung
- Kommunikationsverbesserung Spezialist - Hausarzt
- Eine Kennzeichnung von Arzneimitteln mit hohem Interaktionspotenzial ist einzufordern.
- Verbesserung von e-health und Unterstützung durch entsprechende Software.
- Kommunikation aller Beteiligten insbesondere bezüglich OTC-Präparaten und doctor shopping
- Priorisierung notwendiger Medikation nach dem Motto: weniger ist manchmal mehr
- Regelmäßige Wartung der Patientenkarteein
- Nur Kombinationspräparate mit klarem therapeutischem Nutzen einsetzen, der mit freier Kombination nicht erreicht werden kann.

- Bessere Integration der Geriatrie in die medizinische Ausbildung
- Leicht verständliche Beipackinformationen
- Klinische Studien mit geriatrischen Patienten

Literatur:

1. Fischer J. et al.: Polypharmacy and possible interactions in the elderly. Poster beim "International Symposium on Polypharmacy for the Elderly". 8. September 2009, Medizinische Universität Wien
2. Beers M.H. et al.: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch. Intern. Med. 1991 Sep.; 151 (9): 1825 - 32
3. Fick D.M. et al.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch. Intern. Med. 2003 Dec.; 163 (22): 2716 – 24
4. Schuler J. et al.: Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2008; 120:733-741
5. Saltz B.L. et al.: Recognizing and Managing Antipsychotic Drug Treatment Side Effects in the Elderly. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6 (Suppl 2):14-19
6. Leipzig R.M. et al.: Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis. I. Psychotropic drugs, II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc. 1999; 47(1):30-39 & 40-50
7. Van der Velde N. et al.: Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. BJ Clin Pharm 2007; 63(2): 232-237

Statintherapie

Autor: A.Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler, Klinische Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die Hauptursache von Morbidität und Mortalität. In Europa verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen 4,35 Millionen Todesfälle pro Jahr und belasten zu 23 Prozent das gesamte Gesundheitsbudget.

Das **LDL-Cholesterin** stellt sicherlich den **Hauptrisikofaktor** der Atherosklero-roseentwicklung bzw. -progression dar. Neben anderen Therapieformen stellen HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine) einen Meilenstein in der Therapie der Hyperlipidämie dar.

Die Strategie der aggressiven LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen kann sicherlich die kardialen Ereignisse reduzieren, wenn auch nicht auf Null. Dies stimmt insbesondere für Patienten, die der Hochrisikogruppe nach den Richtlinien des National Cholesterol Education Programm angehören.

Tabelle 1: Cholesterinkonsensus der Austrian Atherosclerosis Society 2006

Risikokategorie	LDL - Zielwert	Schwellenwert für Einleitung einer medikamentösen Therapie
sehr hoch akutes Koronarsyndrom stabile KHK bei Diabetes mellitus Atherosklero- seprogression	<70 mg/dl	>70 mg/dl
hoch stabile KHK beim Nichtdiabetiker manifeste extrakoronare Atherosklero- se Typ 2 Diabetes 10-Jahres-KHK-Risiko > 20%	<100 mg/dl	>100 mg/dl
mäßig 2+ Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko < 20%)	<130 mg/dl	> 130 mg/dl
gering 0 - 1 Risikofaktor (10-Jahresrisiko meist < 10%)	<160 mg/dl	>190 mg/dl

Therapeutische Lebensstilmodifikation unmittelbar bei Überschreiten des LDL-Cholesterin Zielwertes.

Medikamentöse Therapie

- bei „sehr hohem“ und „hohem“ Risiko sofort
- bei mäßigem und geringen Risiko, wenn nach 3-monatiger Lebensstilmodifikation die obigen Schwellenwerte überschritten werden

Ein hohes Risiko eines Ereignisses besteht

- Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankung (KHK) ohne Diabetes,
- manifester Atherosklerose in extrakoronaren Gefäßregionen und
- bei Typ II Diabetes mellitus sowie
- bei Patienten mit einem 10 Jahres-KHK-Risiko nach dem Framingham Risk Score von über 20 Prozent.

In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Zielwert von unter 100 mg/dl erreicht werden.

Der Risikokategorie ‚sehr hoch‘ werden

- Patienten mit akutem Konorarsyndrom,
- Diabetiker mit KHK und
- Patienten mit Atheroskleroseprogression zugeordnet.

In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Cholesterin-Zielwert von unter 70 mg/dl erreicht werden.

Einige rezente, randomisierte klinische Studien haben die aggressive Lipidsenkung bei diesen Patientengruppen untersucht und die LDL-Cholesterinzielwerte unter 70 mg/dl bestätigt.

Die praktische Umsetzung dieser Leitlinien wird jedoch oft nicht erreicht. In dem in Österreich durchgeführten Hospital Screening Projekt zeigte sich, dass bei lediglich 52 Prozent der Patienten der Hochrisikogruppe der LDL-Cholesterin-Zielwert erreicht wird. Bei zwei Dritteln der Patienten, die den LDL-Cholesterin-Zielwert nicht

erreichten, wurde die bestehende Therapie fortgeführt, lediglich bei einem Drittel wurde die Therapie in Form einer Dosiserhöhung oder einer Änderung der Substanz adaptiert.

Statine sind aufgrund ihrer Wirksamkeit zur LDL-Cholesterinsenkung sowie ihres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils sehr häufig verwendete Substanzen. Die Wirksamkeit von Statinen ist natürlich substanz- und dosisabhängig, wobei eine Verdoppelung der Dosis im Allgemeinen lediglich eine

um 6 Prozent höhere LDL-Cholesterinsenkung bringt.

In Österreich ist die Gesamtheit der lipidsenkenden Medikamente entsprechend dem Ampelprinzip unterschiedlichen Boxen zugeordnet. Mit Statinen der Grünen Box ist die Therapie zu beginnen. Bei Nichterreichen des Zielwertes kann auf ein Statin aus der Gelben Box bzw. auf die Kombinationspräparat gewechselt werden.

Das wichtigste Kriterium zum Wechsel auf ein Präparat aus der Gelben Box ist das Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes. Die klinischen Daten sowie das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sind zu beachten. Die prozentuelle LDL-Senkung als Surrogatmarker der Wirksamkeit finden Sie in Tabelle 2.

Tabelle 2: Prozentuelle Reduktion von LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von Statin und Dosis (zusammengefasst von 164 randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien) und die Monatstherapiekosten auf Basis KVP (Stand Feber 2010)

Substanz/Dosis	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	-37 % € 30,40	-43 % € 46,70	-49 % € 46,70	-55 % € 46,70
Fluvastatin			-27 % € 9,55	-33 % € 7,50
Lovastatin		-29 % € 10,65		
Pravastatin		-24 % € 9,00	-29 % € 9,00	
Rosuvastatin	-43 % € 30,45	-48 % € 49,85	-53 % € 61,55	
Simvastatin		-32 % € 9,00	-37 % € 9,00	-42 % € 9,60

Referenz: Law MR, NJ Wald, AR Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal 2003;326:1423-1427

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren

Dr. Karin Ortner,

Anstaltsapotheke des Landeskrankenhauses Mostviertel Amstetten

Clopidogrel gehört - gemeinsam mit den verwandten Substanzen Ticlopidin und Prasugrel – zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer.

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Clopidogrel rasch resorbiert. Der Arzneistoff, der ein Prodrug darstellt, unterliegt in der Leber einem ausgeprägten First-pass-Effekt und kann im Plasma nur während kurzer Zeit nachgewiesen werden. Der in der Leber durch Esterasen gebildete Hauptmetabolit (85%), ein Carboxylsäurederivat, ist ebenfalls unwirksam. (1)

Wirkungsmechanismus

Bei der hepatischen Biotransformation durch das Cytochrom-P450-System wird

ein kleiner Teil des applizierten Clopidogrels durchs Oxidation und nachfolgende Hydrolyse in den aktiven Metaboliten, ein Thiolderivat, umgewandelt. An der oxidativen Umwandlung sind vor allem die Cytochrome CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5 beteiligt. Der aktive Metabolit blockiert die Bindung von ADP an den plättchenspezifischen Rezeptor P2Y12 und hemmt damit die Plättchenaggregation. Da die Bindung an den Rezeptor irreversibel ist, wird die Aggregation für die gesamte Lebensdauer der Plättchen (7-10 Tage) gehemmt. (2, 3)

Non-Responder

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass das Ansprechen der Patienten auf Clopidogrel sehr stark variabel ist. 20-40% der Behandelten zeigten keine oder nur eine schlechte Hemmung der APD-induzierten Plättchenhemmung.

CYP2C19 ist eine der wichtigsten Untereinheiten des Cytochrom-Systems der Clopidogrel-Aktivierung. Ein genetischer Polymorphismus von CYP2C19 wird mit beeinträchtigter Metabolisierung des Arzneistoffes in Verbindung gebracht. Eine kürz-

lich durchgeführte Studie zeigte, dass Träger eines CYP2C19-Allels mit verminderter Funktion einen niedrigeren Spiegel des aktiven Metaboliten, verminderte Plättchen-Hemmung und ein höhere Rate an schweren kardiovaskulären Zwischenfällen haben. (3, 4, 5)

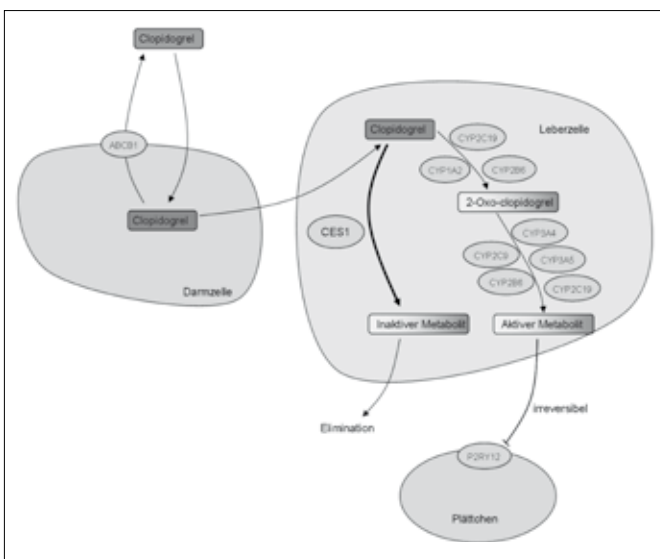
Durch diese Erkenntnisse sah sich die US Food and Drug Administration (FDA) 2009 veranlasst, die Herstellerfirmen aufzufordern, den Einfluss bestimmter genetischer Konstellationen näher zu untersuchen. (6)

Wechselwirkungen

Der Aktivierungsmechanismus von Clopidogrel über das Cytochrom-System ist durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die dieses System hemmen oder induzieren oder die selbst ein Substrat darstellen, anfällig für Störungen.

Arzneistoffe, die CYP2C19 hemmen oder induzieren – und der Einfluss der Protonenpumpenhemmer

Es gibt zahlreiche Arzneistoffe, die einen Einfluss auf die Cytochrom-Untereinheit CYP2C19 haben, wie z.B. Citalopram, Fluoxetin, Oxcarbazepin, Propranolol und Atorvastatin. Auch die Protonenpumpenhemmer (PPIs) können deren Aktivität hemmen.



6 Abbildung 1: Wirkungsmechanismus von Clopidogrel

Verschiedene Studien liefern jedoch Hinweise darauf, dass es sich nicht um einen einheitlichen Gruppeneffekt der PPIs handelt, sondern dass die jewei-

lige Affinität zum CYP2C19 und die relative Bedeutung dieses Stoffwechselweges bei ihrer Elimination eine entscheidende Rolle spielt. (5).Ver-

schiedene Studien versuchten in letzter Zeit, den Einfluss der verschiedenen PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel zu untersuchen.

Überblick über die rezenten Studien:

Eine kanadische Studie konnte für Patienten, die mit Pantoprazol behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko während eines 90-tägigen Beobachtungszeitraumes aufzeigen. Wurden andere PPIs, wie Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol verordnet, kam es dagegen zu einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt um 27 Prozent. (7)

Eine Analyse von Daten der Veterans Health Administration (VHA) umfasste 8205 Patienten mit der Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ und einer Verordnung von Clopidogrel nach der Entlassung, wobei 64% einen PPI und 36% keinen PPI als Komedikation erhielten. Hier zeigte sich, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit einem PPI auch nach Adjustierung mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen dem erneuten Auftreten eines akuten Koronarsyndroms korreliert. Etwa 60 Prozent der mit PPI behandelten Patienten erhielten Omeprazol, 2,9 Prozent Rabeprazol, 0,4 Prozent Lansoprazol und 0,2 % Pantoprazol. Ein großer Anteil des Kollektivs (36,7 Prozent) wurde während des Beobachtungszeitraumes mit verschiedenen PPIs behandelt. Während für Omeprazol und Rabeprazol ein erhöhtes Risiko festgestellt werden konnten, konnten die Daten für Lansoprazol und Pantoprazol aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausgewertet werden. Während keine Abhängigkeit der kardiovaskulären Ereignisse von der PPI-Dosierung zu erkennen war, wurde eine Korrelation mit der Dauer der Anwendung der PPI beobachtet. (8)

Die Auswertung des französischen FAST-MI-Registers (French Acute non-ST- or ST-elevation myocardial infarction) ergab, dass bei Patienten mit einer bestimmten genetischen Variante von CYP2C19 und einer dualen Plättcheninhibition mit Clopidogrel und ASS nach Myokardinfarkt kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftraten. Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol oder einem anderen PPI zeigte hier jedoch keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Clopidogrel. (9)

Die randomisierte doppelblinde OCLA-Studie (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) untersuchte den Einfluss von Omeprazol auf die Kombination von Clopidogrel und Aspirin nach Implantation eines Koronarstents. In dieser Studie wurden 140 Patienten (ASS 75 mg/Tag und Clopidogrel 300 mg Startdosis, danach 75 mg/Tag) in 2 Gruppen geteilt und erhielten entweder 20 mg/Tag Omeprazol oder ein Placebo für 7 Tage. Die Plättchenreaktivität wurde mittels Bluttest gemessen und der Plättchenreaktivitätsindex als Vergleichswert herangezogen. Es konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Omeprazol den Effekt von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation signifikant senkt. (10)

Die COGENT-Studie wurde nach finanziellem Engpass des Sponsors Cogentus Pharmaceuticals nur mit 3627 anstatt von 5000 Teilnehmern durchgeführt. Hier konnte kein Einfluss von Omeprazol auf die Wahrscheinlichkeit während der Therapie mit Clopidogrel ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gezeigt werden. Der Unterschied zu anderen Studien, die ein gegenteiliges Ergebnis zeigten, wurde damit erklärt, dass diese Studien die Plättchenaggregation als Vergleichswert heranzogen und nicht das direkte Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls. (11)

Um zu untersuchen, ob es sich bei den beschriebenen Wechselwirkungen um einen Gruppeneffekt der PPIs handelt, wurde der Einfluss von Esomeprazol und Pantoprazol auf die Plättchenaggregation untersucht. Wie in der OCLA-Studie wurde die Plättchenreaktivität mittels vasodilatator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation assay gemessen. Der Vergleich von Esomeprazol und Pantoprazol mit keiner PPI-Behandlung ergab keine erhöhte Plättchenreaktivität, wie sie in früheren Studien für Omeprazol nachgewiesen wurde. Dies könnte nach den Autoren eventuell durch eine stereoselektive Metabolisierung von Omeprazol durch CYP2C19 begründet sein. (12)

In der PRINCIPLE-TIMI 44 Studie (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) wurde der Einfluss von PPIs mittels Aggregometrie untersucht. Hier zeigte sich, dass 6 Stunden nach der Gabe von 600 mg Clopidogrel und einem PPI die Hemmung der Plättchenaggregation signifikant niedriger war als ohne PPI, während die Verwendung von Prasugrel und PPI zu einer mäßigeren Hemmung führte. Als Gründe für diesen Effekt wurden einerseits eine verringerte oder verlangsamte Resorption von Clopidogrel oder Prasugrel durch den erhöhten pH-Wertes des Magens und andererseits eine mögliche Interaktion am CYP2C19 angenommen.

In der TRITON-TIMI 38 Studie (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel) wurde als Endpunkt das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls herangezogen. Hier zeigte sich, dass die Zusatzmedikation mit PPIs zu keinem erhöhten Risiko führte. Weiters wurde deutlich, dass die in-vitro-Ergebnisse der PRINCIPLE-TIMI 44 Studie nicht direkt auf die in-vivo-Verhältnisse umgelegt werden können. Leider wurden in beiden Studien verschiedene PPIs verwendet, aber bei der Auswertung nicht zwischen den einzelnen Substanzen unterschieden.

Beim Vergleich der PRINCIPLE- und der TRITON-Studie ergaben sich für diese Studien zwei bemerkenswerte Resultate. Einerseits vermindern PPIs den Effekt von Clopidogrel und – wenn auch in geringerem Ausmaß – von Prasugrel. Dieser Effekt konnte in vitro durch die Vermessung von Blutproben gezeigt werden. Andererseits beeinflusst die Anwendung von PPIs gemeinsam mit den beiden Thrombozytenaggregationshemmern den klinischen Erfolg der Behandlung nicht. Dies gilt für alle PPIs einschließlich Omeprazol und Pantoprazol.

Aus diesen Ergebnissen entstehen weiterführende Fragen:

Warum führt der in-vitro messbare Einfluss von PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation nicht zu schlechteren klinischen Ergebnissen? Möglicherweise ist der Grenzwert, der erreicht werden müsste, um auch klinisch das Bild einer Wechselwirkung zu zeigen, bei Clopidogrel zu hoch, um durch PPIs ausgelöst zu werden.

Compliance könnte ein weiteres Problem darstellen. Es zeigte sich, dass die Compliance von Patienten, die in Studien teilnehmen, höher ist als von Patienten in normaler Umgebung. Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer gemeinsam mit PPIs verschrieben bekommen, tendieren eher dazu, Clopidogrel aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr einzunehmen. (13)

Alternativen zu PPIs

Zur Säuresuppression, z.B. bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit, ist eventuell die Gabe eines H₂-Antagonisten wie Ranitidin indiziert und ausreichend, die Anwendung von Cimetidin ist aufgrund der zu erwartenden Wechselwirkungen

nicht zu empfehlen. Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass Ranitidin oder Antazida die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen.

Schlussfolgerung

Zur Zeit gibt es noch nicht genug Daten, um eine mögliche Interaktion von Clopidogrel mit Protonenpumpen-Inhibitoren mit Sicherheit festzustellen oder auch auszuschließen. Einige Studien zeigen eine deutliche Interaktion von PPIs mit Clopidogrel auf in-vitro-Ebene, während andere Arbeiten nicht von einer möglichen Wechselwirkung mit Auswirkung auf den Erfolg der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ausgehen.

Bei Patienten, bei denen aufgrund einer entsprechenden Ulkusanamnese eine Gastroprotektion mittels PPI erforderlich ist, sollte ein PPI angewandt werden, bei dem eine Inhibition von CYP2C19 unwahrscheinlich ist. Aufgrund der vorliegenden Daten ist daher bei Omeprazol Zurückhaltung geboten.

Ob die verschiedenen Vertreter der Gruppe der PPIs klinisch relevante Unterschiede im Interaktionspotential mit Clopidogrel besitzen, muss in weiteren Studien noch geklärt werden. Prinzipi-

ell sollte jede Behandlung mit einem PPI – wenn möglich – in einem eng begrenzten Zeitrahmen durchgeführt werden. Ob die zeitversetzte Gabe von Clopidogrel und PPIs eine Möglichkeit darstellt, die befürchtete Interaktion zu vermeiden, muss ebenfalls noch in Studien untersucht werden.

Literatur:

1. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003, 31 (1), 53-59.
2. Clopidogrel. *Pharma-Kritik* 20/18
3. Antiplatelet Drug Clopidogrel Pathway. *PharmGKB.*
4. Clopidogrel und die Pharmakokinetik. Ein aktuelles Problem für die Regulatoren. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2009, Vol. 38, Iss. 4, 360-367.
5. Das Interaktionspotential der Protonenpumpeninhibitoren. *Verdauungskrankheiten* 2002, 20, 26-31.
6. Genvariante schwächt Clopidogrel-Wirkung. *Deutsches Ärzteblatt*, 26. August 2009
7. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009, 180(7), 699-700.
8. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009, 302, 937-944.
9. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. 2009, 360, 363-375.
10. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated with Aspirin. *Journal of the American College of Cardiology* 2008, Vol. 51, No. 3, 256-260.
11. COGENT: No CV events but significant GI benefits of PPI omeprazol. *Clinical Cardiology* 2009, September 24, Shelley Wood
12. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American Heart Journal* 2009, Vol. 157, No. 1.
13. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet* 2009

In die Fachinformation von Plavix und bei einigen Generikaanbietern wurde bereits ein Warnhinweis aufgenommen, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel-haltigen Arzneimitteln und Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) vermieden werden sollte, es sei denn, sie ist absolut notwendig. Clopidogrel kann bei Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, weniger wirksam sein. Plavix soll jedoch weiterhin eingenommen werden

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm

Gesundheitsökonomie