

JAMA-Studie wirft Fragen auf

Protonenpumpenhemmer und Clopidogrel: ein schlechtes Paar?

Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird heute bei der Spitalentlassung zu meist Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) als Ergänzung zu Acetylsalicylsäure (ASS) verordnet. Dank dieser antikoagulativen Therapie verbessert sich die Prognose der herzkranken Patienten. Vielen wird zugleich ein Protonenpumpenhemmer (PPI) verschrieben, um das Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Clopidogrel und ASS zu mindern. Womöglich beeinträchtigt allerdings der PPI die Wirkung von Clopidogrel. Das deutet zumindest eine retrospektive Kohortenstudie an, die kürzlich im «Journal of the American Medical Association» (JAMA 2009; 301: 937–944) publiziert wurde.

Eine Arbeitsgruppe um P. Michael Ho, Denver, hatte die Daten von 8200 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ausgewertet. Dabei zeigte sich zunächst, dass bei Klinik-

entlassung ein PPI häufig, nämlich bei fast zwei Drittel der Patienten, zusätzlich zu Clopidogrel (und ASS) verordnet wird. 29,8 Prozent dieser Patienten erreichten den Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung. Bei Patienten, die nicht mit einem PPI behandelt wurden, trat der Endpunkt nur bei 20,8 Prozent ein – was einen statistisch signifikanten Unterschied ausmacht.

Der Anstieg des Sterberisikos verschwand dagegen, wenn eine Reihe von individuellen Risikofaktoren mit ins Kalkül gezogen wurden. Damit bestätigt sich, dass retrospektive Analysen gegenüber Störvariablen anfällig sind und für verlässliche Schlussfolgerungen nicht ausreichen. Die Studie lässt deshalb noch keine Vorhersage auf die noch ausstehende Bewertung der FDA zu. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde hatte bereits am 26. Januar auf die potenzielle Interaktion hingewiesen, allerdings

angesichts der unklaren Beweislage weitere Prüfungen verlangt und nicht ausdrücklich zu einem Absetzen der Kombination geraten. Die Evaluation der Experten dürfte noch mehrere Monate in Anspruch nehmen.

Immerhin gibt es eine plausible pharmakologische Erklärung: Clopidogrel ist ein Prodrug und wird erst durch das Zytocrom P450-2C19 in der Leber zum aktiven Wirkstoff metabolisiert. Über das gleiche Enzym werden auch PPI metabolisiert. So könnte es bei Kombination mit einem PPI zu einer Wirkungseinbusse von Clopidogrel kommen. Die Studienautoren raten jedenfalls zum zurückhaltenden Einsatz dieser Kombination. Eine alternative Möglichkeit bestünde darin, bis auf Weiteres auf andere magenschützende Präparate wie Antazida und H2-Blocker auszuweichen, auch wenn beide weniger wirksam seien. ■

U.B.

Zwei Pilotstudien liefern positive Ergebnisse

Monoklonaler Antikörper Mepolizumab bei schwerem «eosinophilen» Asthma wirksam

Patienten, die an einem schweren, steroidresistenten Asthma mit begleitender Eosinophilie leiden, kann möglicherweise mit dem monoklonalen Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab geholfen werden. Das lassen zwei Pilotstudien erhoffen, die kürzlich im «New England Journal of Medicine» publiziert wurden.

Eine Arbeitsgruppe um Ian Pavord vom Institute for Lung Health an der Universität in Leicester setzte Mepolizumab bei 61 Patienten mit eosinophilem Asthma ein, die trotz einer Steroidbehandlung wiederholt unter Exazerbationen litten. Der Antikörper wurde monatlich während eines Jahres appliziert. Unter dieser Therapie reduzierte sich die Zahl der Eosinophilen im Blut und im Sputum, aber auch klinisch zeigte sich eine signifikante Wirkung: Die Zahl der Exazerbationen sank um durch-

schnittlich 3,4 auf 2,0. Die Patienten mussten zudem seltener hospitalisiert werden (3 vs. 11) und der Krankenhausaufenthalt fiel kürzer aus. Auch die Lebensqualität verbesserte sich (NEJM 2009; 360: 973–984). Die positiven Resultate konnten in einer Studie der McMaster Universität in Hamilton/Ontario bestätigt werden. Allerdings nahmen nur 9 Patienten das Medikament ein. Während bei 10 Patienten unter Placebo 12 Asthmaexazerbationen auftraten, blieben unter Mepolizumab bis auf einen alle Patienten davon verschont (NEJM 2009; 360: 985-993). In einem begleitenden Editorial meint Sally E. Wenzel von der Universität Pittsburgh, der monoklonale Antikörper könne allenfalls für eine sehr kleine Gruppe von Patienten eine Option sein, vor allem wohl für Asthmatiker, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter be-

gonnen hat. Bei diesen Patienten ist eine persistierende Eosinophilie unter Steroidtherapie häufiger als bei Asthmatikern im Kindesalter. Allerdings sei die eosinophile Form auch in höherem Lebensalter bei weniger als 5 Prozent vertreten. Kein Wunder also, dass, wie Wenzel anmerkt, die kanadischen Autoren Hunderte von Patienten screenen mussten, um letztlich 20 Teilnehmer zu rekrutieren (NEJM 2009; 360: 1026–1028). Ob sich Mepolizumab letztlich durchsetzen wird, lässt sich angesichts der geringen Fallzahlen noch nicht abschätzen. Bisherige Erfahrungen mit einem solchen Therapiekonzept waren negativ. Vor einigen Jahren war es nicht gelungen mit Antikörpern gegen Interleukin 5 und Interleukin 12 die Beschwerden von Asthmatikern zu lindern. ■

U.B.