

# pharma-kritik

Jahrgang 44

Nummer 2/2022

Juli 2022

## Multiple Sklerose: Immuntherapeutika – Seite 10

- Zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Form der Multiplen Sklerose (MS) steht heute eine ganze Reihe von krankheitsmodifizierenden Immuntherapeutika zur Verfügung.
- Zur Frage, wie die Behandlung begonnen werden soll, gibt es international unterschiedliche Meinungen. Heute wird oft empfohlen, mit einer intensiv wirkenden Therapie zu beginnen, um den weiteren Krankheitsverlauf möglichst günstig zu beeinflussen. Wahrscheinlich ist aber nicht in allen Fällen eine allenfalls risikoreiche Therapie notwendig.
- Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid gelten als eher weniger wirksam als Alemtuzumab, Ocrelizumab und Natalizumab. Letztere sollen berücksichtigt werden, wenn ein «hochaktiver» Verlauf vermutet wird.
- Eine sekundär-progrediente MS kann mit Beta-Interferonen, Siponimod oder eventuell mit Mitoxantron behandelt werden; für die primär-progrediente Form ist nur Ocrelizumab zugelassen.
- Häufige unerwünschte Wirkungen sind Blutbildveränderungen und Hautreaktionen. Besonders gefürchtet ist die (seltene) progressive multifokale Leukoenzephalopathie.

## Arzneimittel-Probleme – Seite 14

### Verlust der Impulskontrolle

Neuere Neuroleptika wie z.B. Aripiprazol (Abilify® u.a.) können wie die bei Morbus Parkinson verwendeten Dopaminagonisten zu einem Verlust der Impulskontrolle (mit Spiel- oder Kaufsucht, Hyperphagie oder Hypersexualität) führen.

### Thyreostatika relativ gut verträglich

In einer prospektiven Studie wurde untersucht, wie häufig das Thyreostatikum Thiamazol unerwünschte Wirkungen verursacht. Bei 25 von 208 Personen kam es zu einer Nebenwirkung meistens kutaner Natur; eine Agranulozytose oder eine hepatotoxische Wirkung wurde nicht beobachtet. Die Therapie mit Thyreostatika wird gesamthaft als gut verträgliche und kostengünstige Behandlung einer Basedow-Krankheit bezeichnet.

### Hepatotoxizität von Antimykotika

Zwischen 2004 und 2021 wurden im Nebenwirkungs-Meldesystem der amerikanischen Arzneimittelbehörde 2943 Berichte zu Leberschäden unter Antimykotika registriert. Sowohl Azole (z.B. Itraconazol [Sporanox® u.a.]) als auch Echinocandine (z.B. Caspofungin [Cancidas® u.a.]) können sich gelegentlich hepatotoxisch auswirken.

## Unabhängige Quellen – Seite 15

### Asymptomatische Hyperurikämie behandeln?

Es gibt keine überzeugende Evidenz, dass eine asymptomatische Hyperurikämie behandelt werden müsste.

### An Interessenkonflikte denken!

Die Fachleute, die bei Fortbildungsveranstaltungen sprechen, sind in der Regel nicht frei von Interessenkonflikten.

### Behandlungsprinzipien bei gastro-ösophagealem Reflux

Sowohl nicht-medikamentöse Massnahmen als auch PPI sind bei gastro-ösophagealem Reflux wirksam – letztere können aber Nebenwirkungen verursachen.

### Serotonin-Syndrom

Das Serotonin-Syndrom ist eine seltene gefährliche Nebenwirkung von Medikamenten mit serotoninerger Aktivität.

### Die Pille kann eine Depression verursachen

Kombinierte orale Kontrazeptiva können eine Depression oder Angstsymptome verursachen.

### Pregabalin in der Schwangerschaft vermeiden

Kinder von Müttern, die im ersten Schwangerschafts-Trimester mit Pregabalin behandelt wurden, haben wahrscheinlich häufiger Missbildungen.

### Verlust der Impulskontrolle

Aripiprazol (Abilify® u.a.), Brexpiprazol (Rexulti®) und Cariprazin (Reagila®) sind neuere Neuroleptika, die bei Schizophrenie (Aripiprazol auch bei bipolarer Erkrankung) indiziert sind und deren Wirkung mindestens teilweise auf einer partiell-agonistischen Wirkung an Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren beruht. Pramipexol (Sifrol® u.a.) und Ropinirol (Requip® u.a.), die bei der Parkinson-Krankheit verwendeten Dopaminagonisten, können bekanntlich zum Verlust der Impulskontrolle mit Spiel- oder Kaufsucht, Hyperphagie und Hypersexualität führen. Dies ist auch für die erwähnten Neuroleptika beobachtet worden. Eine Analyse der Nebenwirkungs-Datenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) hat ergeben, dass sich (bis Ende 2020) von 2708 Berichten zu Impulskontroll-Verlust unter diesen Medikamenten weitaus die meisten (94%) auf Aripiprazol und 75% davon auf Spielsucht beziehen. Auch andere Neuroleptika können die Impulskontrolle beeinträchtigen. So fanden sich 121 Fälle unter Lurasidon (Latuda®), am häufigsten mit Hyperphagie und Hypersexualität. Da dieses Medikament keine agonistische Wirkung an Dopamin-Rezeptoren hat, aber – wie z.B. Aripiprazol – als partieller 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist wirkt, muss letztere Eigenschaft als mitverantwortlich für den Kontrollverlust vermutet werden.

Dass überwiegend Berichte zu Aripiprazol vorliegen, ist weiter nicht verwunderlich, wurden doch die anderen Neuroleptika erst sehr viel später eingeführt. Dies heisst allerdings nicht, dass Brexpiprazol und Cariprazin seltener zu Impulskontroll-Verlust führen. Eine wohl nicht so seltene Nebenwirkung, die das Leben der von dieser Problematik Betroffenen stark beeinträchtigt.

Etzel Gysling

Quelle: Fusaroli M et al. *Int J Neuropsychopharmacol*, 27.05.2022  
doi: 10.1093/ijnp/pyac031

### Thyreostatika relativ gut verträglich

In einer prospektiven Studie wurden 208 Personen, bei denen in zwei dänischen Universitätskliniken neu eine Basedow-Krankheit diagnostiziert worden war, mit Thiamazol behandelt. (Thiamazol, auch als Methimazol bezeichnet, ist in der Schweiz nur als Prodrug [Carbimazol = Neo-Mercazole®] erhältlich.) Primär wurde bis zu einer Remission der Hyperthyreose oder längstens 24 Monate behandelt; ein Teil der Patientinnen und Patienten wurde anschliessend für weitere 24 Monate auf eine Gruppe mit niedriger Thiamazol-Dosis (5 mg/Tag) und eine Gruppe ohne Therapie randomisiert. 25 Teilnehmende hatten eine unerwünschte Wirkung, in den meisten Fällen innerhalb von 6 Monaten nach Studienbeginn. Bei 17 handelte es sich um eine Hautreaktion, in Einzelfällen waren es Gelenk- oder Magen-Darmbeschwerden. Diese Individuen wurden in der Regel mit Propylthiouracil (Propycil®) statt mit Thiamazol weiterbehandelt. Zu Leber- oder Knochenmarkproblemen kam es bei niemandem. Während der Folgetherapie

mit niedriger Thiamazoldosis traten keine weiteren Nebenwirkungen mehr auf. Die Studie kommt zum Schluss, eine langfristige Behandlung mit Thyreostatika entspreche einer unproblematischen und kostengünstigen Therapieoption, wobei mögliche Leber- oder Knochenmarkreaktionen zwar unwahrscheinlich, aber doch nicht völlig auszuschliessen seien.

Die Resultate dieser Studie stimmen mit der Beurteilung der Thyreostatika in unseren «100 wichtigen Medikamenten» überein: eine Agranulozytose ist zwar gefürchtet, kommt aber wahrscheinlich vorwiegend unter höheren Dosen (und in den ersten Behandlungsmonaten) vor. Bedauerlich ist nur, dass die Thyreostatika die Basedow-Orbitopathie – eine nicht seltene Komplikation – nicht zu beeinflussen vermögen.

Etzel Gysling

Quelle: Karmisholt J et al. *Eur Thyroid J*, 24.05.2022  
doi: 10.1530/ETJ-22-0031

### Hepatotoxizität von Antimykotika

Von 2004 bis 2021 wurden im amerikanischen «Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System» (FAERS) 2943 Meldungen von Leberschäden durch Antimykotika erfasst. Disproportionalitäts- und Bayes-Analysen dieser Daten zeigen, dass fast alle Antimykotika mit Hepatotoxizität assoziiert sind. Die Berechnung der «Reporting Odds Ratio» (Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis mit einem Arzneimittel im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln eintritt) ergibt: 6,1 für Caspofungin (Cancidas® u.a.); 5,2 für Anidulafungin (Ecalta® u.a.); 5,1 für Itraconazol (Sporanox® u.a.); 4,6 für Voriconazol (Vfend® u.a.); 4,5 für Micafungin (Mycamine®); 4 für Posaconazol (Noxafil® u.a.); 3,2 für Flucanazol (Diflucan® u.a.); 2,3 für Ketoconazol (Nizoral® u.a.). Allerdings wird darauf hingewiesen, dass die verwendete Datenbank auf einer offenen Website basiert, so dass die Qualität der Daten nicht garantiert ist und doppelte oder unvollständige Meldungen enthalten sein können. Insofern war auch die Beurteilung der Echinocandine möglicherweise verzerrt, da sie bei Personen mit Leberschäden häufiger eingesetzt werden und in der Studie die Verschlimmerung einer vorbestehenden Leberinsuffizienz nicht von neu aufgetretenen Leberproblemen unterschieden werden konnte. Rund 42% der Personen mit durch Antimykotika bedingten Leberschäden wurden ins Spital eingewiesen und 23% starben. Die höchste Sterblichkeitsrate nach einer Leberschädigung wurde für Anidulafungin gefunden (50%), die niedrigste für Ketoconazol (9,6%).

Die FAERS-Datenbank ist ein Instrument der Pharmakovigilanz, das nicht direkt zur Berechnung der Inzidenz von Arzneimittelproblemen verwendet werden kann. Diese Publikation erinnert aber daran, Antimykotika mit Bedacht zu verwenden.

Natalie Marty

Quelle: Zhou Z-X et al. *Front Pharmacol*, 28.04.2022.  
doi: 10.3389/fphar.2022.891336