

### Domperidon: mögliche Gefahr für das Herz

Wie wir schon wiederholt berichtet haben, kann Domperidon (Motilium® u.a.) zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, Kammerarrhythmien und zu einem plötzlichen Herztod führen. Mit einer systematischen Suche in mehreren Datenbanken wurde nun versucht, das entsprechende Risiko zu beziffern. Sechs Fall-Kontroll-Studien, eine Fall-Crossover-Studie und eine Kohortenstudie erfüllten die qualitativen Anforderungen für eine Risikobeurteilung. An diesen Studien waren insgesamt mehr als 480'000 vorwiegend ältere Patientinnen und Patienten beteiligt. Die Personen in den Vergleichsgruppen erhielten entweder *kein* Domperidon («non-use») oder Metoclopramid (Paspertin®, Primperan®) oder einen Protonenpumpenhemmer. Nur Personen, die eine Domperidon-Tagesdosis von wenigstens 30 mg erhielten, wurden berücksichtigt. Da in den analysierten Studien teilweise dieselben Fälle berücksichtigt wurden, wurden diese identifiziert, damit sie nicht doppelt zählten. Der Endpunkt der Meta-Analyse war ein plötzlicher Herztod oder eine Kammerarrhythmie. Dieser wurde unter Domperidon im Vergleich mit «non-use» signifikant häufiger erreicht; die entsprechende «Odds Ratio» betrug 1,69 (95%-Vertrauensintervall 1,46-1,95). Der Vergleich mit den erwähnten aktiven Substanzen ergab kein schlüssiges Resultat. Die Studienverantwortlichen empfehlen, Untersuchungen bei jüngeren Leuten und mit aktiven Vergleichssubstanzen durchzuführen.

Da in der Praxis doch gelegentlich ein Antiemetikum gefragt ist, wäre es tatsächlich nützlich, über gute Vergleichsdaten zu Domperidon und Metoclopramid zu verfügen. Auch die (wahrscheinliche) Dosisabhängigkeit sollte besser dokumentiert werden.

Etzel Gysling

Quelle: Br J Clin Pharmacol, 13.01.2021. doi: 10.1111/bcp.14737

### Ciprofloxacin verstärkt Tizanidinwirkung

Die Zahl der Medikamente, die das Zytochrom CYP1A2 hemmen, ist nicht sehr gross. Einige Psychopharmaka, Antiarrhythmika, Hormone sowie die meisten Chinolon-Antibiotika gehören dazu. In einer retrospektiven Analyse der individuellen Falldaten in der WHO-Datenbank wurde nach Berichten zu Interaktionen von Ciprofloxacin (Ciproxin® u.a.) mit Tizanidin (Sirdalud®), einem bekannten Substrat von CYP1A2, gesucht. Es ist bekannt, dass diese Interaktion einen Anstieg der Tizanidin-Plasmaspiegel auf ein Vielfaches zur Folge hat. Unter den 4192 Nebenwirkungsrapporten zu Tizanidin waren 91 (2%), die auf die Interaktion mit Ciprofloxacin zurückgingen. Fast zwei Drittel der Fälle betrafen Frauen. Die USA (mit 54 Fällen) und die Schweiz (16 Fälle) lieferten die meisten Berichte. Die Angaben zu den unerwünschten Konsequenzen der Interaktion sind oft nicht sehr präzise; am häufigsten werden hypotensive Reaktionen und eine Vielzahl von zentralnervösen Symptomen (Somnolenz, Schwäche, Bewusstseinsstörun-

gen) genannt. Mehrere Fälle von Bewusstseinsverlust oder Koma sind registriert; zwei der Betroffenen sind gestorben. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in diesen Fällen noch andere Medikamente mit im Spiel waren, insbesondere auch solche, die die Vigilanz beeinträchtigen.

Tizanidin-Plasmaspiegel sind individuell sehr unterschiedlich; das Medikament sollte deshalb generell sehr vorsichtig dosiert werden. Zudem besteht bei Tizanidin infolge der grossen Bedeutung von CYP1A2 für den Metabolismus ein Interaktionsrisiko, das nicht übersehen werden darf. Neben Ciprofloxacin, das in der vorliegenden Studie untersucht wurde, kann sich z.B. auch Fluvoxamin (Floxyfral®) sehr gefährlich auswirken. Diese Kombinationen sind daher zu Recht kontraindiziert.

Etzel Gysling

Quelle: Eur J Clin Pharmacol, 06.01.2021. doi : 10.1007/s00228-020-02981-2

### Verhindert Phenprocoumon Schlaganfälle besser als NOACs?

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns werden auch in der Schweiz und in Deutschland statt Phenprocoumon (Marcoumar®) mehr und mehr die neuen oralen Antikoagulantien («non-vitamin K antagonist oral anticoagulants», NOACs) eingesetzt. Alle NOACs wurden jedoch fast ausschliesslich mit Warfarin, dem weltweit gebräuchlichsten Vitamin-K-Antagonisten, verglichen. Es ist daher ungenügend geklärt, wie sich Vor- und Nachteile (besonders die Schlaganfall-Prophylaxe und das Blutungsrisiko) von Phenprocoumon von denjenigen der NOACs unterscheiden. In Deutschland stehen die Verschreibungsdaten der grossen Mehrheit der Bevölkerung zur Verfügung. In einer retrospektiven Analyse der Aufzeichnungen zwischen 2010 und 2017 wurden diese Daten für Personen mit einem Vorhofflimmern (n=837'430) mit dem Auftreten eines Schlaganfalls oder einer grösseren nicht-traumatischen Blutung in Verbindung gebracht. Unter NOACs traten gesamthaft mehr Schlaganfälle auf als unter Phenprocoumon («Hazard Ratio» HR 1,32, 95%-Vertrauensintervall 1,29-1,35). Das Blutungsrisiko war dagegen mit einer HR von 0,89 unter NOACs kleiner als unter Phenprocoumon. Daten für die einzelnen NOACs sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Verschreibungshäufigkeit schwierig interpretierbar. Die Studie kommt zum Schluss, bei Vorhofflimmern sei Phenprocoumon möglicherweise vorzuziehen.

Retrospektive Analysen dieser Art lassen natürlich keine sicheren Schlüsse zu. Dennoch bleibt die Frage offen, ob hier nicht eine vergleichsweise kostengünstige und bewährte Therapie (Phenprocoumon) durch eine «profitablere», aber nicht wirklich bessere Behandlung verdrängt wird.

Etzel Gysling

Quelle: BMC Med, 27.08.2020. doi: 10.1186/s12916-020-01695-7