

Jahrgang 32

Nummer 10/2010

Telbivudin (B. Holzer)	37
Telbivudin, ein Nukleosid-Analogon von Thymidin, kann zur Behandlung der chronischen Hepatitis B verwendet werden. Da diese Krankheit in der Regel mit verschiedenen anderen Virostatika gut behandelt werden kann, ist der Stellenwert von Telbivudin noch unbestimmt.	
Chinin bei Wadenkrämpfen?	38
Behandlung von Migräneanfällen	39
Migräneanfälle können mit gewöhnlichen Schmerzmitteln oder mit Triptanen behandelt werden. Am raschesten wirkt injiziertes Sumatriptan; mit oral oder als Nasalspray verabreichten Triptanen lässt sich innert 2 Stunden bei 50 bis 60% der Behandelten eine Schmerzlinderung erreichen.	

Synopsis

Telbivudin

B. Holzer

Telbivudin (Sebivo®) wird zur Behandlung einer kompensierten chronischen Hepatitis B (CHB) empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Telbivudin ist ein Nukleosid-Analogon von Thymidin mit spezifischer Wirkung gegen die DNA-Polymerase der Hepatitis-B-Viren (HBV). Die intrazellulär gebildeten 5-Triphosphat-Metaboliten hemmen kompetitiv die «Reverse»-Transkriptase, was die weitere Synthese von HBV-DNA verhindert. Telbivudin ist nur gegen HBV wirksam.

Pharmakokinetik

Telbivudin wird bei Gesunden nach oraler Verabreichung unabhängig von der Nahrungsaufnahme rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit ist nicht genau bekannt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Die Ausscheidung erfolgt unverändert über die Nieren, teilweise auch über den Darm. Die terminale Halbwertszeit beträgt 40 bis 49 Stunden. Die Pharmakokinetik einer Tagesdosis von 600 mg ist bei Personen mit einer CHB nicht untersucht worden. Entsprechende Daten fehlen auch für ältere Personen und Kinder.¹

Klinische Studien

Telbivudin wurde in zwei Doppelblindstudien bei überwiegend asiatischen Kranken mit kompensierter HBeAG-positiver und -negativer CHB mit *Lamivudin* (3-TC®, Zefix®) verglichen.^{2,3} Als primärer Endpunkt war das therapeu-

tische Ansprechen (Suppression der HBV-DNA, HBeAG-Serokonversion oder Normalisierung der GPT) nach einem Jahr definiert.

In der *GLOBE-Studie* wurden 921 HBeAG-positive und 446 HBeAG-negative Personen während 2 Jahren täglich mit 600 mg Telbivudin oder 100 mg Lamivudin behandelt.^{2,4} HBeAG-Positive sprachen nach einem Jahr unter Telbivudin zu 75%, unter Lamivudin zu 67% auf die Therapie an; bei HBeAG-Negativen waren es 75% bzw. 77%. Nach zwei Jahren schnitt Telbivudin signifikant besser ab als Lamivudin (HBeAG-Positive: 61% gegenüber 47% – HBeAG-Negative: 74% gegenüber 62%). Erreichten HBeAG-Positive die therapeutischen Endpunkte, so wurde die Therapie beendet und HBeAG nachkontrolliert. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Monaten blieben 80% der Personen nach Telbivudin- und 88% nach Lamivudin-Therapie HBeAG-negativ. In anderen Folgestudien konnte eine Telbivudin-induzierte dauerhafte HBeAG-Serokonversion nach Beendigung der Therapie während 2 Jahren und länger beobachtet werden.⁵

In einer weiteren kontrollierten Studie bei 332 chinesischen Patientinnen und Patienten mit CHB konnten die Resultate der *GLOBE-Studie* weitgehend bestätigt werden.³

Bei einem Teil der in beiden Studien mit Telbivudin behandelten Personen wurde diese Therapie während zwei weiteren Jahren fortgeführt.⁶ Während der insgesamt 4-jährigen Behandlungszeit erhöhte sich die kumulative Rate der HBeAG-Serokonversion von 28% auf 54%.

In einer offenen Studie suppressierte Telbivudin bei HBeAG-Positiven die HBV-DNA signifikant besser als Adefovir (Hepsera®), Unterschiede der HBeAG-Serokonversion konnten jedoch nicht festgestellt werden.⁷ Bei Kranken mit persistierender Virämie nach 3- bis 12-monatiger Lamivudin-Therapie konnte mit einem Wechsel auf Telbivudin eine signifikante Suppression der HBV-DNA erzielt werden.⁸ Bei HBeAG-Positiven ohne vorherige Behandlung mit einem Nukleosid-Analogon zeigte Telbivudin nach 24 Wochen

eine mit Entecavir (Baraclude®) vergleichbare gute antivirale Wirksamkeit.⁹

Resistenz: Therapieresistente Virusstämme entstehen durch Mutation im viralen DNA-Polymerase-Gen. Die Häufigkeit hängt von der Therapiedauer ab. Eine primäre Telbivudin-Resistenz ist selten. Telbivudin-Resistenzen treten bei HBeAG-Positiven nach einem Jahr bei 5%, nach zwei Jahren bei 25%, bei HBeAG-Negativen bei 2% bzw. bei 10% auf. Unter Telbivudin sind sie seltener als unter Lamivudin, wobei zwischen beiden Mitteln eine weitgehende Kreuzresistenz gegen die häufigsten HBV-Varianten vorliegt.

Unerwünschte Wirkungen

Häufig werden Infekte der oberen Luftwege, Nasopharyngitis, Müdigkeit und Kopfschmerzen beobachtet. 5% der Behandelten klagten über Myopathien. Bei 13% tritt ein vorübergehender Anstieg der Kreatinkinase auf. Diese ist aber zur Früherfassung von Myopathien nicht geeignet. Schwere periphere Neuropathien können bei gleichzeitiger Verabreichung von Peginterferon-alfa-2a (Pegasys®) auftreten. *Interaktionen* mit anderen Medikamenten sind keine bekannt. Telbivudin soll während einer Schwangerschaft nur bei absoluter Notwendigkeit eingesetzt werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Telbivudin (Sebivo®) ist als Filmtabletten zu 600 mg sowie als Lösung mit 20 mg/ml erhältlich. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg und kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Bei Personen im Alter von unter 16 und über 65 Jahren sowie bei Kranken mit Lebertransplantation oder dekompensierter chronischer Hepatitis B wird das Mittel wegen fehlender Daten nicht empfohlen. Die Dosis muss bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden, nicht jedoch bei einer Leberfunktionsstörung. Die optimale Dauer der Therapie ist nicht bekannt. Die Kosten für eine Jahrestherapie mit Tabletten betragen rund 8400 Franken, mit der Suspension knapp 10'200 Franken.

Kommentar

Telbivudin wird als gut verträgliches Mittel mit virostatischer Wirkung zur Behandlung einer kompensierten chronischen Hepatitis B beurteilt.¹⁰ Primäre Therapieversager sind selten. Im Vergleich zu Lamivudin ist die virostatische Wirkung eher besser, die Resistenzentwicklung geringer.

In der Schweiz leiden etwa 0,3% der Bevölkerung oder 20'000 Personen an einer CHB; davon sterben jährlich 40 bis 80 an den Folgen der Hepatitis. Die Therapie der CHB ist in den letzten Jahren äusserst komplex und ausserordentlich teuer geworden. Neben dem seit mehreren Jahren eingesetzten Peginterferon-alfa-2a mit vorwiegend immunmodulatorischer Wirkung stehen in der Schweiz zur Zeit fünf oral verabreichbare Virostatika mit unterschiedlicher Wirksamkeit und unterschiedlichem Risiko einer Resistenzentwicklung zur Verfügung. Trotz regelmässig auf den neuesten Stand gebrachten internationalen und nationalen Richtlinien basiert zur Zeit die Wahl des Medikamentes noch nicht auf evidenzbasierten Fakten.¹² Der Entscheid, ob eine CHB primär mit einer auf 48 Wochen limitierten Therapie mit Peginterferon-alfa-2a oder mit eventuell lebenslang zu verabreichenden Virostatika behandelt werden soll, ist

schwierig zu fällen. In den für die Schweiz angepassten Richtlinien der «European Association for the Study of the Liver» wird wegen der besseren HBeAG-Serokonversionsraten nach wie vor Peginterferon-alfa-2a als primäre Therapie empfohlen.¹² Tenofovir (Viread®) und Entecavir sind die wirksamsten Virostatika zur Behandlung einer CHB und weisen nur ein geringes Risiko einer Resistenzentwicklung auf. Sie eignen sich deshalb für die primäre Therapie einer unbehandelten CHB und sind auch geeignete Mittel beim Auftreten von Resistenzen. Dass Telbivudin ein Platz bei der Behandlung einer CHB z.B. bei der langfristigen Suppression persistierender HBV-DNA nach Therapie mit Peginterferon-alfa-2a zukommt, muss zuerst noch entsprechend dokumentiert werden. Dem britischen «National Institute for Health and Clinical Excellence» (NICE) genügen die vorliegenden Daten nicht, um die Anwendung von Telbivudin zu empfehlen.¹³

Literatur

- 1 Keam SJ. *Drugs* 2007; 67: 1917-29
- 2 Lai CL et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-88
- 3 Hou J et al. *Hepatology* 2008; 47: 447-54
- 4 Liaw YF et al. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-95
- 5 Ren H et al. *Hepatology* 2010; 4: 145 (PP-190, Abstract/Poster)
- 6 Jia JD et al. *Hepatology* 2010; 4: 56 (FP-090, Free Paper/Abstract)
- 7 Chan HL et al. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745-54
- 8 Safadi R et al. *Liver Int* 2010 (Oct 29); DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02360.x (Epub ahead of print)
- 9 Zheng MH et al. *J Hepatol* 2010; 52 (Suppl 1): S401 (Abstract)
- 10 McKeage K et al. *Drugs* 2010; 70: 1857-83
- 11 European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol* 2009; 50: 227-42
- 12 Bihl F et al. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 154-9
- 13 <http://guidance.nice.org.uk/TA154>

Mini-Update

Behandlung von Migräneanfällen

Wir haben in unserer Zeitschrift bereits zweimal über die Behandlung von Migräneanfällen berichtet, das letzte Mal vor rund 12 Jahren.¹ Seit dieser letzten Übersicht sind weitere Triptane eingeführt worden, die wir jeweils einzeln vorgestellt haben. Sumatriptan (Triptan-Markennamen: siehe Tabelle 1) ist in unserem Buch über «100 wichtige Medikamente» vertreten. Die neueste Ausgabe (Februar 2011) der «Treatment Guidelines from the Medical Letter» ist der Migränebehandlung gewidmet;² in die folgende Zusammenfassung der in dieser Arbeit enthaltenen Ausführungen zum akuten Migräneanfall sind Ergänzungen und Kommentare aus Schweizer Sicht eingewoben.

Schmerzmittel

Leichte bis mittelschwere Migräneanfälle können mit gewöhnlichen Schmerzmitteln behandelt werden. Sowohl *Paracetamol* wie auch *Acetylsalicylsäure* haben sich in der Migränebehandlung wirksam gezeigt. Während in den USA

Tabelle 1: Eigenschaften der in der Schweiz erhältlichen Triptane

Wirkstoffe	Markennamen	Übliche Einzeldosis	Wirkungseintritt	t _{1/2} *
Almotriptan	Almogran	12,5 mg	30-60 min	3-4 h
Eletriptan	Relpax	40 bis 80 mg	30-60 min	3-5 h
Frovatriptan	Menamig	2,5 mg	120 min	25 h
Naratriptan	Naramig	2,5 mg	120-180 min	6 h
Rizatriptan	Maxalt	5 bis 10 mg	30-60 min	2-3 h
Sumatriptan	Imigran u.a.			2 h
Tabletten		25 bis 50 mg	30-60 min	
Nasalspray		20 mg	10-15 min	
Suppositorien		20 mg	30-60 min	
Subkutane Injektion		6 mg	10 min	
Zolmitriptan	Zomig			2-3 h
Tabletten		2,5 mg	30-60 min	
Nasalspray		2,5 bis 5 mg	10-15 min	

* t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit

verschiedene «Migräne-spezifische» Kombinationspräparate mit einem dieser Mittel erhältlich sind, finden sich in der Schweiz nur gerade zwei solcher Kombinationen. Die eine ist Migpriv[®], ein lösliches Pulver, das Lysin-Acetylsalicylat (entsprechend z.B. Aspégic[®]) und Metoclopramid (Paspertin[®], Primpéran[®]) enthält. Die andere heisst Migräne-Kranit[®] und enthält neben Paracetamol (Dafalgan[®] u.a.) Coffein und Chlorphenamin, ein Antihistaminikum, das in der Schweiz nur noch in Kombinationspräparaten vorkommt.

Barbiturat-haltige Kombinationen, wie sie offenbar in den USA noch verfügbar sind, wurden in der Schweiz schon vor einigen Jahren verboten. Ob allerdings das erwähnte Antihistaminikum (Chlorphenamin) eine sinnvolle Komponente eines Migränemittels darstellt, erscheint fraglich.

Auch *nicht-steroidale Entzündungshemmer* werden zur Behandlung von Migräneanfällen empfohlen, in den USA in erster Linie Ibuprofen (Brufen[®] u.a.) und Naproxen (Proxen[®] u.a.). In der Schweiz werden ebenfalls spezifisch Migräne-Kopfschmerzen in der Fachinformation zu Ibuprofen sowie auch zu Diclofenac (Voltaren[®]) erwähnt. Die sogenannten Voltaren[®]-Migräne-Dragees (Diclofenac-Kalium) sind allerdings vom Schweizer Markt verschwunden; die identischen Voltaren[®]-Rapid-Dragees sind weiterhin erhältlich.

Dass eine *Paracetamol-Tramadol-Kombination* (in der Schweiz: Zaldiar[®]) bei Migräneanfällen wirksamer als ein Placebo ist,³ erscheint plausibel. Es handelt sich jedoch weder um eine offiziell zugelassene noch um eine sinnvolle Indikation, besonders da mit dieser Kombination der Migräne-assoziierte Brechreiz noch verstärkt werden kann.

Metoclopramid

Dank seiner Wirkung auf die Magenmotilität kann sich Metoclopramid auf die Resorption von Schmerzmitteln vorteilhaft auswirken. Zudem kann dieses Medikament auch der Übelkeit und dem Erbrechen bei Migräneanfällen vorbeugen, wenn es frühzeitig nach dem Auftreten von Migränesymptomen eingenommen wird.

Triptane

Allgemein ist die Anwendung von Triptanen erfolgreicher, wenn sich die Migränesymptome noch nicht voll entwickelt haben.

Sumatriptan, der Prototyp der Triptane, ist in mehr galenischen Formen erhältlich als andere Triptane. Das Medikament kann subkutan injiziert werden und oral, rektal oder via Nasalspray verabreicht werden. Mit der subkutanen Injektion wird bei etwa 80% der Behandelten innerhalb von zwei Stunden eine Schmerzlinderung erreicht. Die anderen Verabreichungsmodi sind nicht so erfolgreich; in derselben Zeit erreichen damit 50 bis 60% der Patientinnen und Patienten eine Besserung.

Gross sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Triptanen nicht; Angaben zur Wirkungskinetik der verschiedenen Medikamente – wie auch zu den Markennamen und zu der Dosierung – finden sich in der Tabelle 1. Der Wirkungseintritt von Frovatriptan und Naratriptan erfolgt gegenüber den anderen Triptanen verzögert; dagegen hält die Wirkung dieser beiden Triptane möglicherweise etwas länger an.

Zwischen 20 und 40% der Personen mit einer mittelschweren bis schweren Migräne erleiden innerhalb von 24 Stunden nach einer Triptanbehandlung einen Rückfall, der mit einer zweiten Triptan-Dosis behandelt werden kann.

Unerwünschte Wirkungen der Triptane

Alle Triptane können zu Hitzewallungen, Schwindel und Thoraxdruck führen. Subkutan verabreichtes Sumatriptan verursacht lokal oft ein Brennen. Müdigkeit und Schwächegefühl können Migräne- oder Arzneimittel-bedingt sein. In seltenen Fällen ist es nach einer Triptan-Anwendung zu koronaren oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen – im Extremfall zum Tode – gekommen; bei einer entsprechenden Anamnese sind diese Medikamente kontraindiziert. Dass auch die Triptane Ursache von Kopfschmerzen infolge übermässigen Medikamentenkonsums («medication overuse

headache») sein können,⁴ wird in der vorliegenden Übersicht erstaunlicherweise nicht erwähnt.

Interaktionen der Triptane

Um eine additive Vasokonstriktion zu vermeiden, soll innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung weder ein anderes Triptan noch ein Ergotamin-Derivat eingenommen werden. Da Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan via MAO-A metabolisiert werden, sollen sie nicht mit dem MAO-A-Hemmer Moclobemid (Aurorix® u.a.) kombiniert werden. Propranolol (Inderal®) kann zum Anstieg der Plasmaspiegel von Eletriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan führen; bei gleichzeitiger Verabreichung muss insbesondere die Dosis von Rizatriptan reduziert werden. CYP3A4-Hemmer (Beispiel: Clarithromycin = Klacid® u.a.) können einen starken Anstieg der Eletriptan-Spiegel verursachen. Selten hat die gleichzeitige Verabreichung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu einem Serotonin-Syndrom geführt.

Ergotamin-Derivate

Die Bedeutung der Ergotamin-Derivate in der Migränebehandlung ist stark zurückgegangen; so ist z.B. eine oral verabreichte Ergotamin-Coffein-Kombination (Cafergot®) weniger wirksam als Almotriptan.⁵ Dihydroergotamin-Mesyilat (Dihydergot®), das besser verträgliche Ergotamin-Derivat, ist in der Schweiz noch als Tabletten, Tropfen und Nasalspray erhältlich. Der Nasalspray kann offenbar gelegentlich wirksam sein, wenn die Triptane versagen.

Ergotamin-Derivate können Übelkeit und Erbrechen verursachen. Gefährlichere Nebenwirkungen (koronare und andere Gefässverschlüsse) sind selten; gemäss einer grossen Fall-Kontroll-Studie ist jedoch ein übermässiger Konsum dieser Medikamente mit einem höheren Risiko ischämischer Komplikationen verbunden als eine zu häufige Triptan-Anwendung.⁶

Zusammengefasst und ergänzt von E. Gysling

Literatur

- 1 Spanaus K. pharma-kritik 1998; 20: 45-8
- 2 Anon. Treat Guidel Med Lett 2011; 9: 7-12
- 3 Silberstein SD et al. Headache 2005; 45: 1317-27
- 4 Evers S, Marziniak M. Lancet Neurol 2010; 9: 391-401
- 5 Láinez MJ et al. Eur J Neurol 2007; 14: 269-75
- 6 Wammes-van der Heijden EA et al. Neurology 2006; 67: 1128-34

Notabene

Chinin bei Wadenkrämpfen?

In der Cochrane Library ist eine neue Meta-Analyse erschienen, in der 23 Studien (mit 1586 Teilnehmenden) zur Wirksamkeit von Chinin bei Waden- und anderen Muskelkrämpfen zusammengefasst werden.¹ Im Zeitraum von zwei Wochen reduzierte Chinin im Vergleich mit Placebo die Zahl der Muskelkrämpfe um 28%, die Krampfindensität um

10% und die Zahl der Tage mit Krämpfen um 20%. Unter Chinin wurden signifikant mehr gastro-intestinale Beschwerden beobachtet, schwerwiegende Nebenwirkungen kamen aber nicht vor. Die Autoren schliessen, es liege Evidenz mittelmässiger Qualität vor, wonach Chinin in einer Tagesdosis von 200 bis 500 mg Muskelkrämpfe reduzieren könne.

Kommentar

Es ist bemerkenswert, wie unterschiedlich der Nutzen von Chinin bei Muskelkrämpfen von verschiedenen Fachleuten beurteilt wird. Während das britische «Drug and Therapeutics Bulletin» erfreut feststellt, das Resultat dieser Meta-Analyse sei «ermutigend»,² hat der amerikanische «Medical Letter» erst vor wenigen Wochen ausdrücklich auf die Gefahren von Chinin hingewiesen.³ Gemäss den Angaben der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) wurden vom April 2005 bis Oktober 2008 38 Fälle gefährlicher Chinin-Komplikationen (in erster Linie hämatologische Komplikationen, mit zwei Todesfällen) beobachtet – die meisten Behandelten hatten das Medikament wegen nächtlichen Muskelkrämpfen erhalten.⁴ Nächtliche Wadenkrämpfe verschwinden oft mehr oder weniger spontan (können allerdings später erneut auftreten). Ich würde weiterhin davon abraten, das in der Schweiz erhältliche (und für die Malariabehandlung zugelassene) Chininpräparat bei Muskelkrämpfen einzusetzen, und gutartigere Therapien bevorzugen.⁵ Gemäss der Schweizer Gesetzgebung dürfen chininhaltige Getränke maximal 80 mg Chinin pro Liter enthalten. Ob diese Mini-Dosis bei Muskelkrämpfen wirksam und verträglich ist, wissen wir nicht.

Etsel Gysling

- 1 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-1066.tb00054.pdf>
- 2 Anon. Drug Ther Bull 2011; 49: 15-6
- 3 Anon. Med Lett Drugs Ther 2010; 52: 88
- 4 <http://fda-quinine.notlong.com/>
- 5 Said M. pharma-kritik 2002; 24: 5-6

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Benedikt Holzer, Klinik Hohmad, Hohmadstr. 1, CH-3600 Thun

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 32 (2010): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.