

Abkürzungsverzeichnis

Nachfolgend sind Erläuterungen zu Begriffen und Abkürzungen gegeben, die in den Monographien verwendet werden.

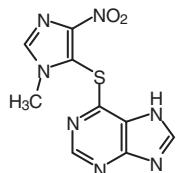
Abkürzung	Erklärung
5-FU	5-Fluorouracil
ABC-Regel	Airway, Breathing, Circulation Atemwege freimachen, Beatmen, Blutzirkulation aufrechterhalten <i>Kommentar:</i> Maßnahmen bei Schockzuständen
ABC-Transporter	ATP Binding Cassette-Transporter Membrantransportproteine wie insbesondere z. B. P-Glykoprotein <i>Kommentar:</i> Membranproteine, die spezifische Substrate aktiv über eine Zellmembran transportieren
ACE-Inhibitoren	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmstoffe <i>Kommentar:</i> Das Angiotensin-Konversions-Enzym wandelt Angiotensin 1 in das vasokonstriktorisch wirkende Peptid Angiotensin 2 um.
ACS	Acute Coronary Syndrome Akutes-Koronar-Syndrom
ACT	Activated Coagulation Time Aktivierte Gerinnungszeit
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom auch: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung auch: Hyperkinetische Störung (HKS)
ADL	Activity of Daily Living Aktivitäten des täglichen Lebens, Alltagsaktivität
ADP	Adenosindiphosphat
ALD	Approximate Lethal Dose Niedrigste tödliche Dosis
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Amino-Transferase s. GPT <i>Kommentar:</i> Katalysiert die Reaktion L-Alanin + α-Ketoglutarat = Pyruvat + L-Glutamat.
AML	Akute myeloische Leukämie
Amp.	Ampulle
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper <i>Kommentar:</i> Gesamtheit aller Autoantikörper gegen Antigene im Zellkern
ANC	Amount of Neutrophil Cells Anzahl neutrophiler Zellen
aPCC	Activated Protein Complex Concentrate Aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat <i>Kommentar:</i> Enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, wird bei Blutungskomplikationen eingesetzt.

Abkürzung	Erklärung
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT oder PTT) <i>Kommentar:</i> Suchtest für Defekte des intrinsischen Gerinnungssystems, d. h. für die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII.
Ara-CTP	Cytarabin-5'-triphosphat
ART	Assisted Reproductive Technologies Assistierte Reproduktionstechnik
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Angiotensin
ATC-Klassifikation	Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation (Einteilungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO), nach dem Wirkstoffen ihren Indikationen zugeordnet und entsprechend mit ihrem ATC-Code (= mehrstellige Zeichenfolge) versehen werden)
AUC	Area Under the Curve Fläche unter der Kurve
AV	Atrioventrikular
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein Brustkrebs-Resistenz-Protein <i>Kommentar:</i> Effluxtransporter an Darm, Leber, Niere und Blut-Hirn-Schranke, der den Organismus vor toxischen Substanzen schützt.
BMI	Body Mass Index Körpermassenindex
BNS-Epilepsie	Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie Synonyme: West-(William James West-)Syndrom, maligne Säuglingsepilepsie, infantile Spasmen, Propulsiv-Petit-mal
BPH	Benigne Prostatahyperplasie Heute bessere Bez.: Benignes Prostatahyperplasie-Syndrom (BPS)
BTM	Betäubungsmittel (hier: BTM-Rezept erforderlich)
BTM-Ausnahme	Ausnahme von der BTM-Rezeptpflicht <i>Kommentar:</i> Gibt es für den „eigentlich“ BTM-rezeptpflichtigen Stoff eine Ausnahme von der BTM-Rezeptpflicht, dann ist die Bedingung für die Ausnahme in diesem Monographieabschnitt angegeben (s. auch Anlage 3 zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG))
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
BV	Bioverfügbarkeit
C-Peptid	Connecting Peptide <i>Kommentar:</i> Teil des Proinsulins, das bei der Differentialdiagnostik des Diabetes mellitus bestimmt wird.
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
cAMP	cyclisches Adenosin
CBG	Corticosteroid-Binding Globulin Corticoid-bindendes Globulin
CDAD	Clostridium difficile-associated Diarrhea Clostridium difficile assoziierte Diarröhö
CdATP	2-Chlorodesoxyadenosin-5'-triphosphat (aktives Cladribin-Triphosphat)
CEL	Chronic Eosinophilic Leukemia Chronische eosinophile Leukämie

Abkürzung	Erklärung
Child-Pugh-Score	Child-Pugh-Kriterien <i>Kommentar:</i> Stadieneinteilung der Leberzirrhose, auf Dr. C.G. Child, Dr. J.G. Turcotte und R.N.H. Pugh zurückgehend.
CK-Konzentrationen	Creatinkinase-Konzentrationen
CL/F	Quotient aus Clearance Cl und Bioverfügbarkeit F
CML	Chronic Myeloid Leukemia Chronische myeloische Leukämie
CNI	Calcineurin-Inhibitor <i>Kommentar:</i> Calcineurin ist ein Enzym, das im Zellkern von Immunzellen die Bildung wichtiger Entzündungsaktivatoren anregt. Calcineurin-Inhibition führen daher zu einer verminderten Immunreaktion.
CNT3	Concentrative Nucleoside Transporter 3 Aufkonzentrierender Nukleosid-Transporter 3 <i>Kommentar:</i> Purinspezifischer, Natrium-abhängiger Kotransporter in den Membranen der Gallengänge; er transportiert Pyrimidin-Nucleoside, Adenosin und den antiviralen Wirkstoff Zidovudin.
COH	Controlled Ovarial Stimulation Kontrollierte ovariale Hyperstimulation
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CSF	Colony Stimulating Factor Kolonie-stimulierender Faktor <i>Kommentar:</i> Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der Zytokine, die die Vermehrung und Reifung von Knochenmarkstammzellen bewirken und die Aktivität der ausdifferenzierten hämatopoetischen Zellen erhöhen.
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P
DC-Kardioversion	Regulierung des Herzrhythmus durch Gleichstrom (direct current)
dCK	Desoxycytidinkinase
DDD	Defined Daily Dose Definierte Tagesdosis <i>Kommentar:</i> Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs. Aktuelle Info unter: http://www.dimdi.de/static/de/amg/atddd/index.htm
DDD-Erw.	Definierte Tagesdosis für Erwachsene
DDD-Kind	Definierte Tagesdosis für Kinder
DHT	Dihydrotestosteron
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (den Krankheitsverlauf beeinflussende Antirheumatika)
DNA	Deoxyribonucleic Acid Desoxyribonucleinsäure

Azathioprin

Status (Rx)



6-(1-Methyl-4-nitroimidazol-5-ylthio)purin
(IUPAC)

In Handelspräparaten als Azathioprin-Natrium (0369)

Einordnung

Immunsuppressivum

ATC: L04AX01

DDD-Erw.: 0,15 g peroral, parenteral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat des 6-Mercaptopurins und wirkt wegen der strukturellen Ähnlichkeit wie dieses als Purinanmetabolit. Es wird in die DNA und RNA eingebaut und bewirkt dadurch eine Hemmung der zelleigenen Nucleotidsynthese und der Lymphozytenproliferation.

Pharmakokinetik: Azathioprin

PB [%]	30
BV [%]	41–47 (perorale Applikation)
HWZ [h]	3–5
t _{max} [h]	1–2
WE [Monat]	Morbus Crohn: 3 Multiple Sklerose: > 24 Myasthenia gravis: 2–6
WD [h]	k. A.
E	Ausgeprägte hepatische und erythrozytäre Biotransformation, Exkretion überwiegend renal

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Gabe wird Azathioprin gut resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen treten innerhalb von 1 bis 2 Stunden auf. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 41 bis 47 %, nach rektaler Applikation beträgt sie 1 bis 5 %.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung wird mit 30 % angegeben. 12,5 % der Dosis treten in die Cerebrospinalflüssigkeit über. Azathioprin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Metabolismus: Die Biotransformation erfolgt in der Leber und in den Erythrozyten. Azathioprin wird zum größten Teil in die pharmakologisch aktiven Substanzen 6-Thioguanosinsäure und Methylmercaptopurin-Ribonucleotid und mittels Xanthinoxidase in inaktive 6-Thioharnsäure umgewandelt. Mercaptopurin wird seinerseits intrazellulär in verschiedene Thiopurin-Analoga biotransformiert. Im weiteren Verlauf kommt es zur Methylierung durch die Thiopurinmethyltransferase, ein Enzym, das bei einem von 300 Patienten nicht oder nur schwach aktiv ist. Dies erklärt die interindividuelle Variabilität der Biotransformation von Azathioprin und das vermehrte Auftreten von Knochenmarkdepressionen bei Patienten mit schwacher Enzymaktivität.

Exkretion: Bis zu 50 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, ca. 10 % in unveränderter Form. Nur 12,6 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Stuhl eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 5 Stunden.

Anwendungsgebiete

- Organtransplantationen (Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas) in Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen zur Verhinderung einer Organabstoßung
- Autoimmunkrankheiten wie
 - rheumatoide Arthritis
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - Multiple Sklerose
 - Myasthenia gravis und
 - autoimmune chronisch aktive Hepatitis

Darreichungsform/Anwendung

Infusionszubereitung: Zur langsamen intravenösen Infusion

Abgabehinweise: Azathioprin

Beratung: Der Patient ist darauf hinzuweisen, bei Ulzera im Rachenbereich, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Myelosuppression den behandelnden Arzt zu informieren.

Bei Infektionen oder ungeklärten blauen Flecken und Blutungen muss ein Arzt darüber informiert werden.

Dosierung: Die Tagesdosis liegt im allgemeinen bei 1 bis 4 mg/kg, nach Organtransplantationen werden initial 5 mg/kg gegeben.

Anwendung: Infusionslösung: Zur langsamen intravenösen Infusion
Injektionslösung: Zur langsamen intravenösen Injektion über mindestens eine Minute
Tabletten: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Besondere Handhabung: Eine intravenöse Applikation sollte nur dann gewählt werden, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist. Azathioprin ist mutagen, potenziell kanzerogen und die Infusionslösung ist stark alkalisch. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen daher beachtet werden.

Die perorale Applikation sollte zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol): Die Substanzen bewirken eine Hemmung des Azathioprin-Abbaus, das Immunsuppressivum sollte daher um ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden;
Muskelrelaxanzien (Curare, Tubocurarin und Pancuronium): Azathioprin antagonisiert die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien und verstärkt die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxanzien.
Immunsuppressiva, Aminosalicylsäurederivate, ACE-Hemmer, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin: Zusammen mit Azathioprin muss mit einer überschreitenden Immunsuppression gerechnet werden,

so dass beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Infektionserkrankungen und die Entwicklung von malignen Erkrankungen besteht;
Antikoagulantien (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK): Durch kombiniert eingesetztes Azathioprin kann es zu einer Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung und somit zu Thrombosen und Embolien kommen;
Lebendimpfstoffe: Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und möglicherweise schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen.

Interaktion mit Nahrung: Nicht bekannt

Wichtige UAW: Infektionen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Agranulozytose, Verschlechterung der Leberwerte

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit Substanzen zur Hemmung der Blutgerinnung ein? (S. Wechselwirkungen)
Leiden Sie unter einer Funktionsstörung der Leber? (S. Warnhinweise)

Warnhinweise: Während einer Azathioprin-Therapie muss der Patient ausreichend auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Azathioprin ist mutagen und kanzerogen. In den ersten 8 Wochen ist das Blutbild wöchentlich zu untersuchen. Danach können monatliche Blutbildkontrollen erfolgen. Besonders bei Patienten mit bereits bestehenden Funktionsstörungen der Leber sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Das Absetzen von Azathioprin kann z. B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Autoimmunhepatitis zu einer gravierenden Verschlechterung des Zustandes führen. Daher sollte die Therapie immer ausschleichend unter engmaschiger Überwachung beendet werden. Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus können unter der Behandlung mit Immunsuppressiva wie Azathioprin schwerwiegend verlaufen. Entsprechende serologische Untersuchungen können zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein. Außerdem ist eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin in Betracht zu ziehen.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Azathioprin ist mutagen, potenziell kanzerogen und die Infusionslösung ist stark alkalisch. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen daher beachtet werden.

Injektionszubereitung: Zur langsamen intravenösen Injektion über mindestens eine Minute

Tablette: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Theraperegime: Azathioprin

Autoimmunerkrankungen und Organtransplantationen (Perorale und Intravenöse Applikation)

Nach Organtransplantationen:

Initial bis zu 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag

Erhaltungsdosis 1 bis 4 mg/kg pro Tag

Schubförmige Multiple Sklerose und Myasthenia gravis:

2 bis 3 mg/kg pro Tag

Chronisch-aktive Autoimmunhepatitis:

Initial 1 bis 1,5 mg/kg pro Tag

Erhaltungsdosis bis zu 2 mg/kg pro Tag

Andere Anwendungsgebiete:

Initial 1 bis 3 mg/kg pro Tag

Erhaltungsdosis zwischen weniger als 1 und 3 mg/kg pro Tag

Die Dosierung sollte der therapeutischen Wirkung, die unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten eintritt, und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die niedrigste wirksame Dosis, die zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung erforderlich ist, angewendet werden.

Zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis sowie der Multiplen Sklerose im Kindesalter liegen keine hinreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Übergewichtigen Kindern müssen gegebenenfalls Dosen im oberen Bereich des Dosisspektrums verschrieben werden. Daher wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen.

Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, da Allopurinol die Metabolisierung von Azathioprin verringert.

Bei Patienten mit vererbter geringer oder fehlender Thiopurinmethyltransferase-(TPMT)-Aktivität oder angeborenen, mutiertem NUDT15-Gen besteht das erhöhte Risiko einer schweren Azathioprin-Vergiftung, was vor allem bei homozygoten Patienten eine erhebliche Dosisreduzierung erforderlich macht.

Die Applikation sollte zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Bei schubförmiger Multipler Sklerose kann bis zur Manifestation der Wirkung eine Behandlungsdauer von mehr als 1 Jahr erforderlich sein. Wenigstens 2 Jahre können erforderlich sein, bis die Krankheit tatsächlich unter Kontrolle ist. Bei Myasthenia gravis tritt üblicherweise frühestens 2 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn ein Behandlungserfolg auf. Die Behandlung sollte über wenigstens 2 bis 3 Jahre fortgesetzt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Azathioprin oder Mercaptopurin
- Impfung mit Lebendimpfstoffen, insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber
- Schwere Infektionen
- Schwere Störung der Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Stillzeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

UAW: Azathioprin

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen (wenn Azathioprin in Kombination mit anderen immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln gegeben wird), Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie
≥ 1 % < 10 %	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Patienten, die keine zusätzlichen Immunsuppressiva einnehmen, Thrombozytopenie, Anämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Karzinome der Vulva, Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen mit Cholestase, destruktiver Cholangitis, Peliosis hepatis, Fibrose des Disse-Raumes und nodulärer regenerativer Hyperplasie
≥ 0,1 % < 1 %	Hepatotoxizität, Alopezie, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Unwohlsein, Hypotonie, Schwindel, Leukozytose, Erythemen, schwerer Übelkeit und Erbrechen, Diarröhö, Fieber, Rigor, Schüttelfrost, Hautausschlägen, Myalgie, Arthralgie, Vaskulitis, Nierenfunktionsstörungen und Anstieg der Leberenzym-Werte
≥ 0,01 % < 0,1 %	Gutartige, bösartige und unspezifische Tumore, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische oder megaloplastische Anämie, Erythrozyten-Hypoplasie, reversible interstitielle Pneumonie, lebensbedrohliche veno-ocklusive Lebererkrankungen, gastro-duodenale Ulzerationen, intestinale Blutungen, Nekrosen oder Perforationen, Kolitis, Divertikulitis
< 0,01 %	Akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome, letale Überempfindlichkeitsreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse
UAW ohne Angabe der Häufigkeit: Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)	

Warnhinweise

- Während einer Azathioprin-Therapie muss der Patient ausreichend auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Azathioprin ist mutagen und kanzerogen. In den ersten 8 Wochen ist das Blutbild wöchentlich zu untersuchen. Danach können monatliche Blutbildkontrollen erfolgen.
- Der Patient ist darauf hinzuweisen, bei Ulzera im Rachenbereich, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Myelosuppression den behandelnden Arzt zu informieren.
- Besonders bei Patienten mit bereits bestehenden Funktionsstörungen der Leber sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- 10 % der Patienten haben durch einen genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TMT). Bei diesen Patienten ist der Abbau des Azathioprons verlangsamt und myelotoxische Ereignisse treten gehäuft auf. Arzneimittel, die die TMT hemmen (Olsalazin, Mesalazin, Sulfasalazin), können den Effekt verstärken.
- Azathioprin sollte bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht eingesetzt werden, da es hier möglicherweise nicht wirksam ist.
- Das Absetzen von Azathioprin kann z. B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Autoimmunhepatitis zu einer gravierenden Verschlechterung des Zustandes führen. Daher sollte die Therapie immer ausschleichend unter engmaschiger Überwachung beendet werden.
- Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) ist zu achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

- Ggf. ist die Behandlung mit Azathioprin abzusetzen.
- Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus können unter der Behandlung mit Immunsuppressiva wie Azathioprin schwerwiegend verlaufen. Entsprechende serologische Untersuchungen können zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein. Außerdem ist eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin in Betracht zu ziehen.

Wechselwirkungen

- Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol): Die Substanzen bewirken eine Hemmung des Azathioprin-Abbaus, das Immunsuppressivum sollte daher um ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden. Auch andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarkspression führen kann.
- Muskelrelaxanzien (Curare, Tubocurarin und Pancuronium): Azathioprin antagonisiert die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien und verstärkt die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxanzien.
- Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus), Aminosalicylsäurederivate (z.B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin), ACE-Hemmer, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin: Zusammen mit Azathioprin muss mit einer übermäßigen Immunsuppression gerechnet werden, so dass beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Infektionserkrankungen und die Entwicklung von malignen Erkrankungen besteht. Bei den Betroffenen ist eine besonders engmaschige Überwachung des Blutbilds angeraten.
- Antikoagulanzien (z.B. Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK): Durch kombiniert eingesetztes Azathioprin kann es zu einer Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung und somit zu Thrombosen und Embolien kommen.
- Lebendimpfstoffe: Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und möglicherweise schädliche

Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Aufgrund von theoretischen Überlegungen ist daher die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert.

- Totimpfstoffe: Eine verminderte Reaktion auf abgetötete Vakzine ist wahrscheinlich. Eine derartige Reaktion auf einen Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten, die mit Azathioprin und Steroiden in Kombination behandelt wurden, beobachtet. Der Impferfolg sollte stets anhand des Titers geprüft werden.
- Infliximab: Eine gleichzeitige Behandlung mit Infliximab und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei adoleszenten und jungen erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn, kann in seltenen Fällen zu einem hepatosplenalen T-Zell-Lymphom (einer sehr seltenen Form des Non-Hodgkin-Lymphoms) führen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Azathioprin wirkt im Bakterientest mutagen und im Tierversuch teratogen und embryotoxisch. Abgesehen von einem erniedrigten Geburtsgewicht wurden für die Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen bislang jedoch keine direkten fruchtschädigenden Effekte beobachtet. Beim Neugeborenen wurden gelegentlich Zeichen einer Immunsuppression, einer Leukopenie und einer Thrombozytopenie festgestellt. Die Anwendung von Azathioprin während der Schwangerschaft sollte dementsprechend auf vitale Indikationen beschränkt bleiben. Im 3. Trimenon wird eine Dosisreduktion empfohlen. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollen, während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende, empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Azathioprin kann zum Versagen von Intrauterinpessaren führen, so dass auf andere Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden sollte.

Stillzeit: 6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb darf während einer Therapie mit Azathioprin nicht gestillt werden.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Neben einer Knochenmark-suppression, die ihr Maximum meistens 9 bis 19 Tage nach der Überdosierung erreicht, kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, Störungen der Leberfunktion, Fieber, Infektionen, Ulzera im Rachenbereich, Hämatomen und Spontanblutungen kommen.

Symptome chronisch: Knochenmarksuppression

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Die Betroffenen sollten hinsicht Blutbild und Leberfunktion überwacht werden. Azathioprin ist dialysierbar. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Bei Hautkontakt mit der Infusions- bzw. Injektionslösung ist die betroffene Hautstelle sofort und gründlich mit Seife und kaltem Wasser zu waschen. Bei Kontakt mit den Augen ist eine gründliche Augenspülung vorzunehmen.

Hinweis: Eine hohe Einzeldosis Azathioprin wirkt weniger toxisch als eine chronische geringe Überdosierung. Nach Einnahme von 850 mg wurden keinerlei Symptome beobachtet. Nach einer Einzeldosis von 7500 mg kam es zu Übelkeit, Erbrechen, Diarröhö, leichter Leukopenie und zu Hepatotoxizität.

Akute Toxizität: TDL₀ oral 0,5 mg/kg (Frau), 7,5 mg/kg (Mann) (Gastrointestinale Beschwerden, Blutdrucksenkung, verringerte Harnmenge)

LD₅₀ oral 2500 mg/kg (Maus), 400 mg/kg (Ratte)

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Vor Licht geschützt lagern

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Handelspräparate

Originalpräparat: Imurek

Generika (Bsp.): Azafalk, Azathioprin Hexal, Azathioprin-neuraxpharm, Azathioprin-ratiopharm, Zytrim

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- Azathioprin ist ein Immunsuppressivum zur Ausschaltung körpereigener Abwehrsysteme

bei Autoimmunkrankheiten und nach Organtransplantationen.

- Azathioprin hat sich bei steroidrefraktären Formen von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn bewährt und wird bei chronisch aktivem Verlauf oder zur Remissionserhaltung eingesetzt.
- Azathioprin zeigt positive Effekte bei Multipler Sklerose und zur Vermeidung von Transplantatabstoßungen. Es wird hier meist zusammen mit Glucocorticoiden, Ciclosporin und zytotoxisch wirkenden Substanzen eingesetzt.
- Die Wirksamkeit von Azathioprin bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist mit der von Methotrexat vergleichbar.
- Aufgrund eines im Vergleich zu Methotrexat ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses hat Azathioprin an Bedeutung verloren und wird in der Rheumatologie nur noch als Reservesubstanz verwendet.

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2020
Aspen Pharma Trading Ltd. Fachinformation Imurek. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH. Stand November 2019

DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Azathioprine (Zugegriffen 11.05.2020)

Fries K, Mörke K, Neumann G, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2016

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2020

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 11.05.2020)

ratiopharm GmbH. Fachinformation Azathioprin-ratiopharm. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH. Stand Februar 2020

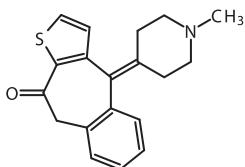
Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

TOXNET (Toxicology Data Network), ChemIDplus Advanced, NIH, U.S. National Library of Medicine (Zugegriffen 11.05.2020)

Vanessa Kaiser / Monika Neubeck

Ketotifen

Status (Rx)



4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-β]thiophen-10-on (IUPAC)

In Handelspräparaten als Ketotifenfumarat, Ketotifenhydrogenfumarat (1592)

Einordnung

H₁-Antihistaminikum, Antiasthmatikum

ATC: R06AX17

S01GX08

DDD-Erw.: 2 mg peroral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Ketotifen ist ein H₁-Antihistaminikum mit antiallergischer Wirkung und hemmt u. a. den Juckreiz auf Haut und Schleimhäuten wie z. B. in den Augen oder der Nase. Durch compétitive Blockade der H₁-Rezeptoren hebt es die Wirkung von Histamin auf. Dadurch werden die durch Histamin vermittelten Symptome wie Vasodilatation, Erhöhung der Kapillarpermeabilität (Quaddelbildung), Juckreiz und Kontraktion der glatten Muskulatur von Bronchien und Darm gelindert. Ketotifen ist ein Antihistaminikum der 1. Generation und wirkt somit durch Blockade von zentralen H₁-Rezeptoren auch sedierend. Zusätzlich konnte eine mastzellstabilisierende Wirkung nachgewiesen werden.

Pharmakokinetik: Ketotifen

PB [%]	75
BV [%]	50
HWZ [h]	21
t _{max} [h]	2–4
WE [h]	5 min (Augentropfen) 4–6 Wochen (Asthma)
WD [h]	12 h (Asthma)
E	Ausgeprägte hepatische Biotransformation, überwiegend renale Exkretion

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Gabe werden innerhalb von 2–4 h maximale Plasmaspiegel erreicht. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effekts liegt die Bioverfügbarkeit bei 50 %.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung beträgt 75 %, das Verteilungsvolumen 56 l/kg.

Metabolismus: Ketotifen wird ausgeprägt hepatisch biotransformiert. Die Substanz wird demethyliert und mit Glucuronsäure konjugiert. Norketotifen besitzt pharmakologische Aktivität.

Exkretion: Die Ausscheidung erfolgt zu 60–70 % renal und zu 30–40 % mit den Fäzes. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 21 Stunden.

Anwendungsgebiete

Augentropfen:

- Saisonale allergische Konjunktivitis

Perorale Applikationsformen:

- Längerfristige Anwendung zur Vorbeugung von asthmatischen Beschwerden in Kombination mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln
- Vorbeugung von asthmatischen Beschwerden bei Heufieber und allergischer Bronchitis
- Allergischer Schnupfen und allergische Hautkrankheiten, wenn eine Behandlung mit peroralen nicht-sedierenden Antihistaminika oder lokalen Antihistaminika oder Glucocorticoiden nicht angezeigt ist

Ket

Ketotifen

Abgabehinweise: Ketotifen

Beratung: Die volle Wirkung von systemischem Ketotifen tritt erst nach 8 bis 12 Wochen ein, eine Reduzierung der Begleitmedikation sollte erst nach Ablauf dieses Zeitraums erwogen werden. Aufgrund seiner relativ langsam einsetzenden Wirkung ist systemisches Ketotifen nicht zur Vorbeugung oder Behandlung akuter Asthmaanfälle geeignet. Symptomatisch und vorbeugend wirkende Antisthmatische wie Glucocorticoide, die der Patient bereits einnimmt, sollten daher niemals abrupt abgesetzt werden, wenn eine Langzeitbehandlung mit Ketotifen angefangen wird. Im akuten Asthmaanfall sollte ein kurz wirkendes inhalatives β -Sympathomimetikum angewendet werden.

Während der Therapie sollte auf den Genuss von Alkohol verzichtet werden.

Das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid in Ketotifen-haltigen Augentropfen kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Diese sollten daher frühestens 20 Minuten nach der Anwendung einsetzt werden. Ggf. kann auf konservierungsmittelfreie Augentropfen aus Einzeldosis-Behältnissen umgestellt werden.

Dosierung: Erwachsene:

Hartkapseln: 2-mal 1 mg pro Tag

Augentropfen: 2-mal täglich 1 Tropfen entsprechend 8,5–9,5 μ g Ketotifenfumarat in jedes Auge

Anwendung: Hartkapseln:

Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Augentropfen:

Zum Einträufeln in den Bindegewebsack

Besondere Handhabung: Die perorale Applikation sollte zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen. Die Spitze des Augentropfen-Tropfers sollte nicht mit der Augenoberfläche oder den Lidern in Berührung kommen.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Bupropion, andere Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, Anti-

mariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemische Glucocorticoide, Gyrasehemmer, Stimulanzen, Appetitzügler): Zusammen mit systemischem Ketotifen besteht ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle;

Sedativa, Hypnotika, opioide Analgetika, Psychopharmaka oder Alkohol: Die sedierende Wirkung von systemischem Ketotifen wird möglicherweise durch diese Substanzen verstärkt;

Orale Antidiabetika: Wegen der Gefahr eines reversiblen Abfalls der Thrombozyten-Zahl ist die kombinierte Anwendung mit systemischem Ketotifen zu vermeiden;

Andere Ophthalmika: Wenn das Auge zusätzlich mit anderen Arzneimitteln behandelt wird, sollten die zwei Arzneimittel im Abstand von mindestens 5 Minuten appliziert werden.

Wichtige UAW: Perorale Applikationsformen: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Verschlämmerung eines bestehenden Asthma bronchiale, Gewichtszunahme, schwere Hautreaktionen

Augentropfen: Sehstörungen, Irritationen der Augen, Augenschmerzen, Keratitis punctata, Überempfindlichkeitsreaktionen, trockenes Auge, Konjunktivitis, Lichtempfindlichkeit, Einblutungen unter der Bindehaut

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein? (s. Wechselwirkungen)

Leiden Sie unter Epilepsie? (s. Gegenanzeigen)

Warnhinweise: Der Erfolg einer Ketotifen-Asthmatherapie sollte anhand von regelmäßigen ärztlichen Untersuchungen und durch eine tägliche Selbstkontrolle, z. B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes, überprüft werden. Systemisches Ketotifen kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Darreichungsform/Anwendung

Augentropfen: Zum Einträufeln in den Bindegewebsack

Kapsel: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Die Applikation sollte zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Die perorale Gabe zur Asthmaprophylaxe sollte mindestens über 8 bis 12 Wochen erfolgen, da erst dann die volle Wirkung eintritt.

Therapieregime: Ketotifen

Allergischer Schnupfen/Bronchitis (Perorale Applikation)				
	Einzeldosis	Initialdosis	Erhaltungsdosis	TMD
Erwachsene	1 mg	1-mal 1 mg/d für 3–4 Tage	2-mal 1 mg/d	4 mg
Kinder bis 3 Jahre	1 mg	1-mal 1 mg/d für 3–4 Tage	2-mal 1 mg/d	k. A.
Kinder von 1/2 bis 3 Jahren	0,5 mg	2-mal 0,5 mg/d	2-mal 0,5 mg/d	k. A.
Ältere	Dosierung entsprechend „Erwachsene“ (keine Dosisanpassung notwendig)			
Nierenkranke	Keine Einschränkung bekannt			
Leberkranke	Keine Einschränkung bekannt			

Allergische Konjunktivitis (Okuläre Applikation)
Erwachsene und Kinder ab 3 Jahre: 2-mal täglich 1 Tropfen entsprechend 8,5–9,5 µg Ketotifenfumarat in jedes Auge

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ketotifen

Nur systemische Anwendung:

- Epilepsie
- Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden
- Stillzeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Aufgrund seiner relativ langsam einsetzenden Wirkung ist systemisches Ketotifen nicht zur Vorbeugung oder Behandlung akuter Asthmaanfälle geeignet. Symptomatisch und vorbeugend wirkende Antiasthmatische wie Glucocorticoide, die der Patient bereits einnimmt, sollten daher niemals abrupt abgesetzt werden, wenn eine Langzeitbehandlung mit Ketotifen angefangen wird. Im akuten Asthmaanfall sollte ein kurz wirkendes inhalatives β-Sympathomimetikum angewendet werden.
- Der Erfolg einer Ketotifen-Asthmatherapie sollte anhand von regelmäßigen ärztlichen Untersuchungen und durch eine täg-

liche Selbstkontrolle, z. B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes, überprüft werden.

- Systemisches Ketotifen kann das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.
- Konservierungsmittelhaltige Augentropfen aus Mehrdosisbehältnissen können weiche Kontaktlinsen beschädigen. Das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann zu deren Verfärbung führen. Weiche Kontaktlinsen dürfen daher frühestens 20 Minuten nach der Anwendung von Ketotifen eingesetzt werden. Ggf. kann auf konservierungsmittelfreie Augentropfen aus Einzeldosis-Behältnissen umgestellt werden.

Wechselwirkungen

- Bupropion, andere Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, Antimalariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemische Glucocorticoide, Gyrasehemmer, Stimu-

UAW: Ketotifen

UAW nach peroraler Applikation	
Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Müdigkeit
≥ 1 % < 10 %	Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Verschlimmerung des Asthma bronchiale (zu Therapiebeginn), Mundtrockenheit, Übelkeit
≥ 0,1 % < 1 %	Zystitis, Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung
≥ 0,01 % < 0,1 %	Sedierung
< 0,01 %	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, schwere Hautreaktionen, Hepatitis, Erhöhung der Leberenzym-Werte
UAW ohne Angabe der Häufigkeit: Krämpfe, zentralnervöse Störungen wie z. B. Unruhe, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Nervosität (bevorzugt bei Kindern), Erbrechen, Exantheme, Urtikaria	
UAW nach okulärer Applikation	
Häufig treten Irritationen der Augen, Augenschmerzen und Keratitis punctata auf. Gelegentlich wird über verschwommenes Sehen während der Applikation, trockenes Auge, Augenlidirritationen, Konjunktivitis, Lichtempfindlichkeit, Einblutungen unter der Bindehaut, Kopfschmerzen, Somnolenz, Hauausschläge, Ekzeme, Urtikaria, Mundtrockenheit und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.	

lanzien, Appetitzügler): Zusammen mit systemischem Ketotifen besteht ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

- Sedativa, Hypnotika, opioide Analgetika, Psychopharmaka oder Alkohol: Die sedierende Wirkung von systemischem Ketotifen wird möglicherweise durch diese Substanzen verstärkt.
- Orale Antidiabetika: Wegen der Gefahr eines reversiblen Abfalls der Thrombozyten-Zahl ist die kombinierte Anwendung mit systemischem zu vermeiden.
- Andere Ophthalmika: Wenn das Auge zusätzlich mit anderen Arzneimitteln behandelt wird, sollten die zwei Arzneimittel im Abstand von mindestens 5 Minuten appliziert werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Aufgrund fehlender Erfahrung sollte Ketotifen während der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden, dies gilt auch für die Anwendung am Auge. Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen liegen allerdings nicht vor.

Stillzeit: Ketotifen geht nach peroraler Gabe

in geringen Mengen in die Muttermilch über. Obwohl bisher keine Anhaltspunkte für eine Gefährdung des Säuglings vorliegen, sollte die perorale Anwendung der Substanz während der Stillzeit vermieden werden. Die lokale Anwendung am Auge ist jedoch möglich.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es kann zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konfusion, Desorientierung, Brady- oder Tachykardie, Hypotension, Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Übererregbarkeit, Krämpfe (besonders bei Kindern) und Koma kommen.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Ebenso empfiehlt sich die Überwachung der Herz-Kreislauf- und der Atemfunktion. Bei anticholinergen Effekten kann Physostigmin, bei Erregung und Krampfanfällen sollten Benzodiazepine gegeben werden. Nur bei Fortbestehen der Krämpfe ist die Gabe von kurzwirksamen Barbituraten indiziert. Ketotifen ist nicht dialysierbar.

Hinweis: Bisher ist die Einnahme von Einzeldosen bis zu 120 mg Ketotifen ohne letalen Ausgang bekannt geworden. Nach Applikati-

on von 10 mg kam es bei einem Erwachsenen zu Schläfrigkeit, Desorientiertheit, Nystagmus, Tachypnoe und Tachykardie. Nach Einnahme von 20 mg wurden Krämpfe, Hypotonie und Koma beobachtet.

Akute Toxizität: LD₅₀ i. p. 108 mg/kg (Maus)
LD₅₀ p. o. 179 mg/kg (Maus)

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Augentropfen:

Vor Licht geschützt nicht über 25 °C lagern
Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses ist nach dem Anbruch zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Hartkapseln:

Nicht über 30 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 5 Jahre

Handelspräparate

Originalpräparat: Zaditen

Generika (Bsp.): Ketof, Ketotifen STADA, Ketotifen Stulln

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- Ketotifen ist ein H₁-Antihistaminikum der 1. Generation zur längerfristigen Anwendung und Vorbeugung allergischer und asthmatischer Beschwerden.
- Die Substanz wirkt schwach anticholinerg und wie Azelastin und Cetirizin, zwei weiteren H₁-Antihistaminika, Mastzellmembran-stabilisierend.
- Aufgrund der zentral dämpfenden Eigenschaften wird Ketotifen nicht bevorzugt systemisch verwendet, H₁-Antihistaminika der 2. Generation haben ein günstigeres UAW-Profil.
- Bei allergischer Rhinitis und Konjunktivitis sind neuere H₁-Antihistaminika, topische Glucocorticoide oder Cromoglicinsäure, bei Asthma bronchiale topische Glucocorticoide Mittel der Wahl.

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2020 DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Ketotifen (Zugegriffen 11.04.2020)

Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2016

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 11.04.2020)

Pharma Stulln GmbH. Fachinformation Ketotifen Stulln UD. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Februar 2018

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

STADAPHARM GmbH. Fachinformation Ketotifen STADA. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Februar 2016

TOXNET (Toxicology Data Network), ChemIDplus Advanced, NIH, U.S. National Library of Medicine (Zugegriffen 11.04.2020)

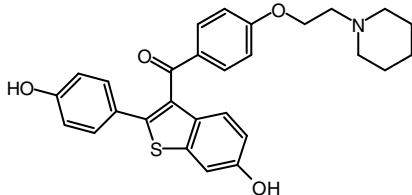
Anna Jacobs / Monika Neubeck

Ket

Ketotifen

Raloxifen

Status (Rx)



[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-benzothiophen-3-yl]-[4-(piperidin-1-ylmethoxy)phenyl]methanone (IUPAC)

In Handelspräparaten als Raloxifenhydrochlorid (2375)

Einordnung

Nichtsteroidaler Estrogen-Agonist/-Antagonist, Osteoporose-Therapeutikum

ATC: G03XC01

DDD-Erw.: 60 mg peroral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Raloxifen ist ein nichtsteroidaler, selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM). Die Substanz wirkt an den Estrogenrezeptoren im Knochengewebe agonistisch und entfaltet somit eine antiresorptive Wirkung, die Wirkung im Brust- oder Endometriumgewebe ist dagegen überwiegend antagonistisch. Raloxifen

Abgabehinweise: Raloxifen

Beratung: Während der Applikation von Raloxifen sollte eine zusätzliche Substitution mit Calcium-Ionen und Vitamin D erwogen werden. Falls während der Raloxifen-Einnahme eine längere Phase der Immobilisierung erforderlich werden sollte, ist die Behandlung wegen der Gefahr thromboembolischer Ereignisse zu unterbrechen.

Dosierung: 1-mal täglich 60 mg

Anwendung: Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

Besondere Handhabung: Die Applikation kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon): Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Raloxifen wurde eine leichte Verkürzung der Prothrombinzeit festgestellt. Die Betroffenen sollten daher überwacht werden. Die Wirkung anderer Antikoagulanzien wird offenbar nicht modifiziert;

Anionen-Austauscherharze (z. B. Colestyramin oder Colestipol): Diese Substanzen können die gastrointestinale Resorption sowie den enterohepatischen Kreislauf von Raloxifen und somit dessen Wirkung beeinträchtigen. Ein kombinierter Einsatz ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden.

Interaktion mit Nahrung: Nicht bekannt

Wichtige UAW: Hitzewallungen, arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, gastrointestinale Symptome, Hautausschläge, Wadenkrämpfe, leichte Brustbeschwerden, Grippe-ähnliche Symptome, erhöhter Blutdruck

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit die Blutgerinnung hemmende Substanzen ein? (s. Wechselwirkungen)

Leiden Sie unter einer Störung der Leberfunktion? (s. Warnhinweise)

Warnhinweise: Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unter Raloxifen-Therapie entspricht dem einer üblichen Hormonersatztherapie. Insbesondere bei entsprechend prädisponierten Patientinnen muss daher vor Behandlungsbeginn eine strenge Risiko-Nutzen-Analyse stattfinden. Bei mit Raloxifen therapierten Patientinnen liegt die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle bei 2,2 pro 1.000 Frauen und Jahr, im Vergleich zu 1,5 unter Placebo. Dieser Sachverhalt sollte bei der Behandlung von Frauen mit erhöhtem Risiko für Schlaganfälle oder TIA (transitorische ischämische Attacken) berücksichtigt werden. Wegen der Gefahr von erhöhten Raloxifen-Plasmaspiegeln wird der Einsatz bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Leberfunktion und Triglycerid-Werte sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

aktiviert ein Gen, das für den transformierenden Wachstumsfaktor β (TGF- β) kodiert. Dieser inhibiert seinerseits die Osteoklastentätigkeit und somit den Knochenabbau. In Kombination mit einer Basistherapie aus Calcium und Vitamin D wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von vertebalen Frakturen durch Raloxifen nachgewiesen.

Pharmakokinetik: Raloxifen

PB [%]	98–99
BV [%]	2
HWZ [d]	5
t_{max} [h]	k. A.
WE [d]	k. A.
WD [d]	k. A.
E	Biotransformation durch Glucuronsäure-Konjugation, Exkretion hauptsächlich mit den Fäzes

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Gabe wird Raloxifen zu etwa 60 % resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effekts liegt die Bioverfügbarkeit jedoch nur bei etwa 2 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel hängt von der systemischen Umwandlung und dem entero-hepatischen Kreislauf von Raloxifen und seinen Konjugaten ab. Der genaue Wert wurde bislang nicht ermittelt.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Raloxifen beträgt 98 bis 99 %, das Verteilungsvolumen 2,3 l/kg Körpergewicht.

Metabolismus: Die Biotransformation erfolgt durch Bildung verschiedener Glucuronsäure-Konjugate. Diese werden biliär sezerniert und nach Spaltung in tieferen Darmabschnitten erneut resorbiert.

Exkretion: Die Ausscheidung von Raloxifen erfolgt überwiegend mit den Fäzes, nur 6 % der Dosis werden im Urin wiedergefunden. Aufgrund des entero-hepatischen Kreislaufs beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 28 Stunden.

Anwendungsbereiche

Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Darreichungsform/Anwendung

Filmtabletten: Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit
Die Applikation kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt
Normalerweise handelt es sich um eine Langzeittherapie.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Raloxifen
- Noch gebärfähige Frauen
- Venöse thromboembolische Ereignisse in der Anamnese
- Eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase
- Schwere Nierenschädigungen
- Ungeklärte Uterusblutungen
- Symptome eines Endometriumkarzinoms (wegen fehlender Erfahrungen)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unter Raloxifen-Therapie entspricht dem einer üblichen Hormonersatztherapie. Insbesondere bei entsprechend prädisponierten Patientinnen muss daher vor Behandlungsbeginn eine strenge Risiko-Nutzen-Analyse stattfinden.
- Falls während einer Raloxifen-Behandlung eine längere Phase der Immobilisierung eintritt, sollte die Therapie unterbrochen werden.
- Bei Patientinnen unter Raloxifen-Einnahme liegt die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle bei 2,2 pro 1.000 Frauen und Jahr, im Vergleich zu 1,5 unter Placebo. Dieser Sachverhalt sollte bei der Behandlung von Frauen mit erhöhtem Risiko für Schlaganfälle oder TIA (transitorische ischämische Attacken) berücksichtigt werden.
- Unter der Anwendung von Raloxifen auftretende Uterusblutungen sind meist auf Atrophien oder gutartige Polypen des Endometriums zurückzuführen. In jedem

Therapieregime: Raloxifen

Osteoporose (Perorale Applikation)

1-mal täglich 60 mg

Eine zusätzliche Substitution mit Calcium-Ionen und Vitamin D ist zu erwägen.

Bei leicht oder mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion ist Raloxifen mit Vorsicht anzuwenden. Bei Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz besteht eine Kontraindikation.

UAW: Raloxifen

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Hitzewallungen, Grippe-ähnliche Symptome, Hypertonie, gastrointestinale Symptome wie Nausea, Emesis, Bauchschmerzen und Dyspepsie
≥ 1 % < 10 %	Kopfschmerzen, Migräne, Hautausschläge, Wadenkrämpfe, leichte Brustbeschwerden wie Schmerzen, Vergrößerungen und erhöhte Druckschmerhaftigkeit
≥ 0,1 % < 1 %	Periphere Ödeme, Thrombozytopenie, arterielle thromboembolische Ereignisse, tödliche Schlaganfälle, venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien, Retina-Venenthrombosen und oberflächlicher Thrombophlebitiden
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

Fall sollte eine eingehende Diagnostik erfolgen.

- Wegen der Gefahr von erhöhten Raloxifen-Plasmaspiegeln wird der Einsatz bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Die Leberfunktion sollte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.
- Möglicherweise ist die Anwendung von Raloxifen mit einer Estrogen-induzierten Hypertriglyceridämie assoziiert. Bei gefährdeten Patientinnen empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der Lipidwerte.
- Zum Einsatz von Raloxifen bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter aktuell stattfindender Therapie liegen keine Erfahrungen vor. Zur Sicherheit sollte die Substanz erst appliziert werden, wenn die Behandlung des Brustkrebses abgeschlossen ist.

Wechselwirkungen

- Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon): Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Raloxifen wurde eine leichte Verkürzung der Prothrombinzeit festgestellt. Die Betroffenen sollten daher

überwacht werden. Die Wirkung anderer Antikoagulanzien wird offenbar nicht modifiziert.

- Anionen-Austauscherharze (z. B. Colesterylamin oder Colestipol): Diese Substanzen können die gastrointestinale Resorption sowie den entero-hepatischen Kreislauf von Raloxifen und somit dessen Wirkung beeinträchtigen. Ein kombinierter Einsatz ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden.
- Systemisch wirkende Estrogene: Wegen bislang fehlender Daten zur Sicherheit von Raloxifen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneistoffe werden entsprechende Kombinationen nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Raloxifen ist nur zur Anwendung Behandlung postmenopausaler Frauen indiziert. Bei versehentlicher Einnahme während der Schwangerschaft muss mit einer Schädigung des Ungeborenen gerechnet werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Raloxifen in die Muttermilch übergeht. Daher wird von einer Einnahme während der Stillzeit abgeraten.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es kann zu Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarröh, Hautausschlägen, Tremor und Wadenkrämpfen kommen.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Hinweis: Tagesdosen von bis zu 600 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen sowie 120 mg über 3 Jahre wurden ohne relevante Toxizitätssymptome vertragen. Bei versehentlicher Einnahme von 180 mg durch Kinder unter 2 Jahren kam es zu Ataxie, Schwindel, Erbrechen, Hautausschlägen, Durchfall und Tremor sowie Anstiegen der alkalischen Phosphatase.

Akute Toxizität: LD₅₀ p.o. > 5000 mg/kg (Ratte)

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Vor Licht geschützt aufbewahren, nicht einfrieren

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Handelspräparate

Originalpräparat: Evista, Optruma

Generika (Bsp.): Raloxifen Teva

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- Der peroral applizierbare Estrogen-Agonist/-Antagonist Raloxifen kann zur Therapie der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause eingesetzt werden.
- In klinischen Studien wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von vertebalen Frakturen, nicht aber von Hüftfrakturen nachgewiesen.
- Genau wie bei klassischen Estrogenen geht von Raloxifen ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien aus. Der Einsatz sollte daher allenfalls bei Frauen mit starken klimakterischen Symptomen erwogen werden.
- Raloxifen weist keine Vorteile gegenüber den oralen Bisphosphonaten wie Alendronat oder Risedronat auf. Diese Substanzen verringern die Knochenresorption bzw. die Frakturhäufigkeit und sind bei Osteoporose Mittel der 1. Wahl. Direkte vergleichende Untersuchungen zu Raloxifen fehlen allerdings.
- Die Therapie mit Raloxifen ist teurer als die mit Bisphosphonaten.

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2020
Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Evista. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Oktober 2017

DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Raloxifene (Zugegriffen 04.04.2020)

Friese K, Mörke K, Neumann G, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2016

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 04.04.2020)

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

TOXNET (Toxicology Data Network), ChemID-plus Advanced, NIH, U.S. National Library of Medicine (Zugegriffen 04.04.2020)

Monika Neubeck