

pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 16	Nr. 3	14. Februar 1994
Paroxetin (T. Kappeler).....		9
Ein neues Antidepressivum aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die Unterschiede innerhalb dieser Gruppe sind klein. Gegenüber trizyklischen Antidepressiva haben diese Medikamente weniger anticholinerge Nebenwirkungen.		
No longer a black box? (E. Gysling).....		11
Layout, Druck und Papier		12

Synopsis

Paroxetin

T. Kappeler

Paroxetin (Deroxat®), ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wird zur Behandlung von Depressionen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Paroxetin ist ein Phenylpiperidin-Derivat und hemmt wie z.B. Fluoxetin (Fluctine®) die Wiederaufnahme von Serotonin in zentrale Neuronen. Durch die erhöhte Dichte des Transmitters im synaptischen Spalt entsteht eine verstärkte serotonerge Aktivität. Die langfristige Verabreichung von Paroxetin hat möglicherweise auch eine Abnahme von Zahl und Sensibilität verschiedener Serotoninrezeptoren zur Folge. Wie bei anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sind jedoch keine klaren Zusammenhänge zwischen diesen Mechanismen und der antidepressiven Wirkung bekannt.

Paroxetin beeinflusst andere Transmittersysteme (Noradrenalin, Dopamin, Histamin) kaum. Zu cholinergen Rezeptoren hat Paroxetin eher mehr Affinität als andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, jedoch deutlich weniger als trizyklische Verbindungen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Paroxetin wird gastrointestinal gut resorbiert, unterliegt jedoch einem teilweise sättigbaren präsystemischen Metabolismus. Die biologische Verfügbarkeit von Paroxetin soll durchschnittlich etwa 50% betragen. Es verteilt sich

in praktisch alle Gewebe. Die Plasmaspiegel streuen interindividuell sehr stark; maximale Spiegel sind etwa nach 5 Stunden erreicht. Paroxetin wird in der Leber praktisch vollständig zu pharmakologisch unwirksamen Derivaten abgebaut. Die Metaboliten werden teils renal, teils biliär ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel etwa einen Tag, variiert jedoch von einer Person zur anderen im Bereich von 4 bis 65 Stunden. Zwischen Plasmaswerten und antidepressiver Wirksamkeit konnte bisher kein direkter Zusammenhang festgelegt werden.

Ältere Personen metabolisieren Paroxetin verlangsamt. Dasselbe gilt für Patienten mit Leberzirrhose und Personen mit schwerer Niereninsuffizienz. In der Muttermilch können annähernd die gleichen Paroxetinkonzentrationen wie im Plasma festgestellt werden.^{1,3}

Klinische Studien

Die antidepressive Wirksamkeit von Paroxetin ist gut dokumentiert. Das Medikament wurde in kontrollierten Studien mit Placebo, trizyklischen Antidepressiva, Mianserin, aber auch mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern verglichen.

Alle im folgenden beschriebenen Studien wurden randomisiert und doppelblind durchgeführt und dauerten 6 Wochen. Einbezogen waren Patienten mit einer *schweren unipolaren Depression* gemäss den Kriterien des amerikanischen «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-III-R). Die Gewichtung der Depression und die Beurteilung der medikamentösen Wirkung erfolgte aufgrund anerkannter psychometrischer Bewertungssysteme (z.B. «Hamilton Depression Rating Scale», «Montgomery Asberg Depression Rating Scale»). In der Regel wurde ein Behandlungserfolg als eine Abnahme der Skalenpunkte um 50% definiert.

Vergleiche mit trizyklischen Antidepressiva

In sechs placebokontrollierten Studien wurde Paroxetin bei insgesamt 645 Patienten mit *Imipramin* (Tofranil®) verglichen. Die zwischen 18 und 65 Jahre alten Patienten erhielten nach einer Placeboperiode Paroxetin (10 bis 50 mg/Tag), Imipramin (65 bis 275 mg/Tag) oder Placebo. In vier der sechs Studien ergab sich eine gleichwertige antidepressive Wirkung von Imipramin und Paroxetin.

In einer Studie allerdings waren zwar beide Medikamente dem Placebo überlegen, Imipramin zeigte sich aber gemäss den meisten Bewertungsskalen signifikant wirksamer als Paroxetin. Von 118 behandelten Patienten sprachen 48% aus der Paroxetingruppe auf die Therapie an, in der Imipramingruppe waren es 64% und in der Placebogruppe 33%.⁴ In der Gesamtbeurteilung der sechs Studien zeichnete sich Paroxetin gegenüber Imipramin durch eine tendenziell früher einsetzende Wirkung aus, insbesondere auch in der Beeinflussung von begleitenden Angstsymptomen.⁵

Amitriptylin (Saroten® u.a.) und Paroxetin wurden in verschiedenen Studien bei über 500 spitalexternen Patienten miteinander verglichen, wobei die beiden Substanzen in ihrer Wirkung als gleichwertig beurteilt wurden.⁶

Diese Ergebnisse konnten auch in einer Multizenterstudie mit *hospitalisierten* Patienten bestätigt werden, in der die Patienten nach einer Placeboperiode Amitriptylin (150 mg/Tag) oder Paroxetin (30 mg/Tag) erhielten. Von den mit Paroxetin behandelten Personen sprachen 74% auf die Therapie an, in der Vergleichsgruppe mit Amitriptylin waren es 87%.⁷

In einem Vergleich mit *Clomipramin* (Anafranil®) erhielten nach einer kurzen Placeboperiode 120 hospitalisierte Patienten fixe Dosen Paroxetin (30 mg pro Tag) oder Clomipramin (150 mg pro Tag). Schon nach zwei Wochen aktiver Behandlung war Clomipramin dem neuen Medikament in seiner antidepressiven Wirksamkeit signifikant überlegen. Dieser Unterschied blieb während des weiteren Studienverlaufs bestehen. Nach vier Wochen wurde die Paroxetin-Behandlung bei 45% dieser Gruppe wegen ungenügender Wirkung abgebrochen; die Clomipramin-Behandlung war dagegen nur bei 13% erfolglos. Gesamthaft ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied im Sinne einer höheren antidepressiven Wirksamkeit von Clomipramin.⁸

Ein anderer Vergleich mit Clomipramin, bei Patienten im Alter von über 60 Jahren, zeigte dagegen gleichwertige Resultate mit den beiden Antidepressiva.⁹

Vergleiche mit Fluoxetin

Interessant sind Vergleiche mit *Fluoxetin*: In einer multizentrischen Studie erhielten zum Beispiel 178 hospitalisierte Patienten 20 mg Paroxetin oder 20 mg Fluoxetin täglich. Beide Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erbrachten eine ähnliche antidepressive Wirkung.¹⁰

In anderen Vergleichen zwischen den beiden Medikamenten zeigte Paroxetin eine rascher einsetzende, schliesslich aber gleichwertige Wirkung wie Fluoxetin.

Studien bei älteren Leuten

Mehrere Studien waren speziell der Anwendung bei *älteren Personen* (über 60 Jahre) gewidmet, wobei allerdings Patienten mit anderen Erkrankungen in der Regel ausgeschlossen wurden. Dabei zeigte sich Paroxetin im Vergleich mit Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin (Siquan®), Fluoxetin und Mianserin (Tolvon®) ähnlich gut antidepressiv wirksam.¹¹

Unerwünschte Wirkungen

Brechreiz und Erbrechen gehören mit einer Inzidenz von 23% zu den häufigsten Nebenwirkungen, gefolgt von Kopfschmerzen (18%), Müdigkeit (17%), Mundtrockenheit (17%), Schlaflosigkeit (13%), Asthenie (13%), Schwitzen und Verstopfung (je 12%) sowie Schwindel und Tremor (je 10%).¹² Auch Störungen der Sexualfunktion (verzögerte Ejakulation, verminderte Libido) wurden beobachtet.¹⁶ Selten sind Hyponatriämie (bei älteren Patienten) sowie extrapyramidale Störungen (orofaziale Dys-tonien). In einzelnen Fällen können beim Absetzen von Paroxetin Schwitzen, Schwindel und Tremor u.a. auftreten.

Hersteller und viele Fachleute heben die (im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva) bessere kardiale Verträglichkeit und die geringeren anticholinergen Nebenwirkungen von Paroxetin hervor. In einzelnen Studien fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied im Nebenwirkungsprofil von trizyklischen Verbindungen (z.B. Amitriptylin) und Paroxetin.¹³ Andererseits hat sich Paroxetin in verschiedenen Langzeitstudien als vergleichsweise gut verträglich gezeigt. In einer Doppelblindstudie, die ein Jahr dauerte, musste Imipramin wegen Nebenwirkungen doppelt so häufig wie Paroxetin abgesetzt werden.¹⁴

Interaktionen

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer können mit MAO-Hemmern zusammen zu bedrohlichen Allgemeinreaktionen führen. Zwischen der Verabreichung von Paroxetin und einer MAO-Hemmerbehandlung ist ein Intervall von zwei Wochen einzuschalten.

Enzyminduktoren (z.B. Phenytoin, Phenobarbital) und -inhibitoren (z.B. Cimetidin) können Paroxetinplasmawerte senken bzw. erhöhen. Mit oralen Antikoagulantien wurde eine erhöhte Blutungstendenz beobachtet, deren Ursache nicht geklärt ist.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Paroxetin (Deroxat®) ist als Tabletten zu 20 mg erhältlich und in der Schweiz kassenzulässig. Normalerweise wird jeden Morgen eine Tablette verabreicht; eine schrittweise Dosiserhöhung bis auf 40 mg/Tag ist zulässig.

Bei älteren Personen und Leber- oder Nierenkranken darf die Tagesdosis 20 mg nicht übersteigen. In der Schwangerschaft wird mangels entsprechenden Erfahrungen besser auf Paroxetin verzichtet. Da Paroxetin in die Muttermilch übergeht, sollte es auch in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Die Kosten einer Behandlung mit Paroxetin (20 mg/Tag) sind gleich hoch wie für Fluoxetin (Fluctine®, 20 mg/Tag), nämlich 95 Franken monatlich. Ein trizyklisches Antidepressivum wie Imipramin (Tofranil®, 50 mg/Tag) kostet dagegen nur knapp 17 Franken pro Monat.

Kommentar

Mit Paroxetin ist ein neuer Konkurrent für Fluoxetin (Fluctine®, in den USA Prozac®) erhältlich. Das neue Medikament scheint sich nicht grundsätzlich von anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu unterscheiden. Gemäss den meisten – jedoch nicht allen – Studien ist Paroxetin gesamthaft besser verträglich als trizyklische Antidepressiva. Fachleute weisen besonders auf die vergleichsweise geringen kardialen und anticholinergen Effekte hin. Paroxetin verursacht dagegen häufiger Brechreiz oder Erbrechen und ist auch sonst nicht völlig problemlos. Die bei älteren Leuten gewonnenen positiven Erfahrungen müssen mit Zurückhaltung interpretiert werden, da mögliche Problempatienten meistens von den Studien ausgeschlossen waren.

Was die antidepressive Wirksamkeit von Paroxetin anbelangt, sind sich wohl alle einig, dass die Aktivität der trizyklischen Verbindungen bestenfalls knapp erreicht wird. Die bisher vorliegenden Vergleiche lassen nicht annehmen, dass wirklich relevante Wirksamkeits-Unterschiede zwischen den verschiedenen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern existieren.

Für die Behandlung mit diesem teuren neuen Medikament kommen am ehesten Personen mit Herz- und Kreislaufleiden in Betracht, bei denen eine zusätzliche kardiale Belastung vermieden werden soll.

Literatur

- 1 Dechant KL, Clissold SP. *Drugs* 1991; 41: 225-53
- 2 Caley CF, Weber SS. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1212-22
- 3 Kaye CM et al. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (Suppl 350): 60-75
- 4 Peselow ED et al. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 267-72
- 5 Dunbar GC et al. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 394-8
- 6 Nemeroff CB. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 127-38
- 7 Möller HJ et al. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 75-8
- 8 The Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord* 1990; 18: 289-99
- 9 Pelicier Y, Schaeffer P. *Encephale* 1993; 19: 257-61
- 10 Tignol J. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (Suppl 2): 18S-22S
- 11 Holliday SM, Plosker GL. *Drugs Aging* 1993; 3: 278-99
- 12 Boyer WF, Blumhardt CL. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 2): 61S-66S
- 13 Byrne MM. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (Suppl 350): 138-9
- 14 Claghorn JL, Feighner JP. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (Suppl 2): 23S-27S

ceterum censeo

No longer a black box?

Nach traditionellen Vorstellungen entspricht das Schicksal eines Medikamentes im Körper demjenigen einer Substanz, die in eine undurchsichtige, verschlossene Kiste («black box») hineingelangt. Allzu vieles, was mit dem Arzneimittel im Inneren der Kiste geschieht, ist scheinbar verborgen.

Es ist die Wissenschaft der *Pharmakokinetik*, welche zu fassen versucht, was mit dem Medikament passiert und wie die Veränderungen in der «black box» zeitlich ablaufen. Dank der Kinetik-Forschung wird allmählich klarer, wie der Körper mit den ihm zugeführten Fremdstoffen umgeht, die schwarze Kiste wird langsam transparent.

Am Beispiel von *Paroxetin*, das in dieser Nummer vorgestellt wird, lässt sich abschätzen, wie komplex die Vorgänge im Körper sein können.

Paroxetin wird im Magen-Darmtrakt rasch und vollständig resorbiert. Bei der ersten Leberpassage wird jedoch bereits ein grosser Teil in inaktive Metaboliten verwandelt. Dieser als «präsystemisch» bezeichnete Metabolismus hängt vorwiegend von einem oxidativen Enzym ab. Es handelt sich um das gleiche Enzym (CYP2D6, ein Isoenzym von Zytochrom P450), welches auch für den Metabolismus vieler anderer Medikamente verantwortlich ist und polymorph vererbt wird.

Personen mit hoher Enzymaktivität, sogenannte *rasche Metabolisierer*, eliminieren eine einzelne Paroxetin-Dosis in wenigen Stunden. Langsame Metabolisierer (etwa 10% der Bevölkerung) brauchen mehrere Tage, bis eine Paroxetindosis eliminiert ist.

Das Enzym CYP2D6 kann gesättigt werden: Bei Personen, die regelmässig Paroxetin erhalten, spielt es deshalb eine geringere Rolle und andere (nicht polymorph vererbte, nicht sättigbare) Enzyme werden wichtiger. Dies hat zur Folge, dass nach einer gewissen Zeit (im «steady state») die Unterschiede zwischen raschen und langsamen Metabolisierern geringer werden. Die nach einer Einzeldosis im Plasma nachweisbare Paroxetinkonzentration kann um das 35fache variieren – im «steady state» beträgt der Unterschied noch etwa das 10fache.

Das weitere Schicksal von Paroxetin im Körper ist vergleichsweise einfach: Nur 1 bis 2% der Substanz werden unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten, alle inaktiv, werden zu zwei Dritteln mit dem Urin, zu einem Drittel mit dem Stuhl aus dem Körper entfernt.

Was bedeutet dies alles für uns, wenn wir Paroxetin verschreiben? Sicher müssen wir mit grossen interindividuellen Unterschieden rechnen. Wenn auch bisher keine eindeutige Beziehung zwischen Paroxetin-Plasmaspiegeln und Wirkung nachgewiesen werden konnte, so ist zum mindesten anzunehmen, dass bei Personen verschiedener Phänotypen deutliche Unterschiede der Wirkungsdauer vorhanden sind. Dass einzelne Patienten von Paroxetin scheinbar gedämpft, andere eher angeregt werden, hat vielleicht auch mit der Kinetik des Medikamentes zu tun.

Anzufügen bleibt noch, dass sich Paroxetin in seiner Kinetik gar nicht so radikal von anderen Antidepressiva unterscheidet. So spielt der Polymorphismus von CYP2D6 auch bei trizyklischen Antidepressiva eine wichtige Rolle. Dabei ist der Effekt des polymorph vererbten Enzyms scheinbar umgekehrt: bei langsamen Metabolisierern ergibt sich mindestens initial eine geringere Wirkung als bei raschen Metabolisierern. Dies ist deshalb so, weil das Enzym in diesen Fällen zur Bildung von aktiven (und nicht von inaktiven) Metaboliten führt.

Zwei Fakten irritieren mich an der allmählich durchsichtiger werdenden «black box»: In vielen Bereichen der Medizin hat der Grad an Transparenz vergleichsweise stärker zugenommen. Biopsien, Endoskopien, Ultrachalluntersuchungen, Magnetresonanzbilder usw. tragen dazu bei, dass unsere *Diagnosen* immer eindeutiger werden. Wenn es dagegen um die *Therapie* geht, hat das Auge der Wissenschaft noch manchen blinden Fleck. So gewinnt man den Eindruck, das Forschungsinteresse an Pharmakokinetik sei nicht übertrieben gross.

Für viele Medikamente, die schon länger erhältlich sind, fehlen zuverlässige Daten zur Kinetik. Zudem sind die Zusammenhänge zwischen Kinetik und Wirkung von Medikamenten nicht selten verschwommen. Paroxetin ist längst nicht die einzige Substanz, für die bisher keine klare Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und klinischer Wirkung etabliert werden konnte.

Die andere Tatsache, die mich beschäftigt, betrifft die *Scheu* der meisten Fachleute (medizinischer und pharmazeutischer Richtung) vor der Pharmakokinetik. Was mit den Medikamenten im Körper geschieht, ist oft von unmittelbarer praktischer Bedeutung.

Es sind nicht abstrakte Zahlen oder kaum verständliche Begriffe, die das Wesen der Kinetik ausmachen. Wenn wir mit den wichtigsten Aspekten der Kinetik einer Substanz vertraut sind, dann «beherrschen» wir diese Substanz viel besser. Warum einzelne Kranke kaum auf ein Arzneimittel reagieren, warum andere scheinbar überraschend viele Nebenwirkungen haben, wie die Dosis in speziellen Situationen (z.B. im Alter) angepasst werden kann, wie Dosisintervalle individualisiert werden können: alle diese Fragen sind dank «Kinetik-Wissen» einfacher zu beantworten.

Ich möchte deshalb versuchen, in den nächsten Monaten Leserinnen und Leser der *pharma-kritik* praxisrelevante Elemente der Pharmakokinetik in kurzen Texten näher zu bringen. Renato Galeazzi, der mehr von Kinetik versteht als ich, wird mich bei der Redaktion dieser Beiträge «Pharmakokinetik für die Praxis» aktiv unterstützen. Ich hoffe, dass es uns gelingt, Bedeutung und Wandel dieser für viele zu «komplizierten» Wissenschaft in lesbarer Form zu präsentieren.

Etzel Gysling

In eigener Sache

Layout, Druck und Papier

Mehrere Abonentinnen und Abonnenten haben den Wunsch geäussert, wir sollten kürzere Artikel (z.B. über einzelne Medikamente) immer so auf das Blatt verteilen, dass sie jeweils auf *zwei Seiten* passen. Dies gelingt uns leider nicht immer; wir bitten Sie um Verständnis dafür, dass wir in jedem Fall inhaltlichen Aspekten Vorrang geben.

Es ist uns bewusst, dass die *Druckqualität* des Blattes nicht immer befriedigt. Dies hängt mit der vergleichsweise «einfachen» (und deshalb auch preiswerten) Herstellung zusammen. Wir werden prüfen, ob sich eine Verbesserung erreichen lässt, die wir finanziell verkraften können.

Seit dem neuen Jahrgang (1994) ist *pharma-kritik* auf *Papier* ohne optische Aufheller gedruckt. Es handelt sich um ein chlorfrei hergestelltes, pH-neutrales Papier, das sich gut aufbewahren lassen sollte.

Etzel Gysling

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Thomas Kappeler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1994 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.