

In Kanada gelten jedoch andere Bestimmungen. Dort muss nicht, wie in Europa, das 90%ige Konfidenzintervall für die AUC- und  $c_{\max}$ -Werte innerhalb von 80 bis 125% liegen, sondern lediglich die Punktschätzer müssen innerhalb dieser Grenzen liegen. Das bedeutet, dass ein solches Präparat mit einem 90%igen Konfidenzintervall von 115,62–134% nach den EU-Kriterien in Deutschland keine Zulassung erlangt hätte.

### Therapeutische Äquivalenz

Derzeit müssen Bioäquivalenzdaten in den Fachinformationen nicht veröffentlicht werden. Leider geben nur einige Firmen Informationen zur Bioverfügbarkeit an, was zu einer mangelnden Transparenz zwischen den Unterschieden der verschiedenen Präparate führt. Weitere Studien, in denen nicht nur die Bioäquivalenz, sondern auch eine *therapeutische Äquivalenz* zwischen dem Originalpräparat und einem Generikum verglichen wurde, sind nicht ver-

öffentlicht. Durch die unterschiedlichen Darreichungsformen können die Wirkstoffkonzentrationen, wenn auch innerhalb des zugelassenen Schwankungsbereichs, variieren.

Derzeit treffen beispielsweise bei der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker monatlich zwei bis drei Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen wegen eines Präparateauswechsels aufgrund eines Rabattvertrags ein. Konsequente Meldungen können eine aussagekräftige Analyse ermöglichen. So müssen bei Biosimilars Nebenwirkungen im Rahmen eines Risk-Management-Plans gemeldet werden. Eine systematische Erfassung solcher Daten auch bei Generika wäre wünschenswert.

### Fazit

Aus biopharmazeutischer Sicht steht einem Austausch von Venlafaxin-haltigen Retardpräparaten nichts entgegen. Grundsätzlich sollte bei der

Pharmakotherapie jedoch beachtet werden, dass kein zu häufiger Wechsel stattfinden sollte, dass therapeutisch gleichwertige Präparate verwendet werden und dass natürlich auch die Compliance des Patienten berücksichtigt wird, insbesondere bei depressiven Patienten, die einer Psychopharmaka-Therapie per se kritisch gegenüber stehen.

### Quelle

Prof. Dr. Ion-George Anghelescu, Berlin, Dr. Jürgen Bausch, Bad Soden, Gerald Beuerle, Ulm, Prof. Dr. Christoph Gleiter, Tübingen, Priv.-Doz. Dr. Peter Andreas Löschmann, Münster, Dr. Katja Renner, Wassenberg, Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck, Markus Wiedmann, Holzkirchen, Prof. Dr. Werner Weitschies Greifswald, Dr. Petra Zagermann-Munke, Eschborn. Expertengespräch „Austauschbarkeit von Venlafaxin-Retardarzneimitteln“, veranstaltet von Socratec CSC in Zusammenarbeit mit medpharm forum, Stuttgart, 9. März 2009, Oberursel.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

## Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer

### Kurzwirksamer SSRI für die Bedarfstherapie der Ejaculatio praecox

Für Männer mit Ejaculatio praecox steht seit Anfang Juni erstmals ein offiziell zugelassenes Medikament für die Bedarfstherapie zur Verfügung. Der kurz wirksame selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Dapoxetin (Priligy®) verbessert alle drei Kernvariablen des vorzeitigen Samenergusses: die Zeit bis zur Ejakulation, die subjektive Kontrolle der Ejakulation und den Leidensdruck des Mannes und seiner Partnerin.

Im Gegensatz zur erektilen Dysfunktion ist die Ejaculatio praecox (EP) bislang nicht als ernst zu nehmendes Krankheitsbild akzeptiert. Dabei ist der vorzeitige Samenerguss mit einer weltweit einheitlichen Prävalenz von 25% häufig und beeinträchtigt die Lebensqualität der betroffenen Männer und ihrer Partnerinnen nachhaltig. Depressionen und psychischer Stress sind häufig, Selbstwertgefühl und Selbstachtung sinken, ebenso wie die Orgasmusfähigkeit der Frau. Dabei geht es, genau genommen, nur um wenige Minuten. In einer Studie mit 1587 Männern, bei denen die Dau-

er des Geschlechtsverkehrs durch die Partnerin per Stoppuhr gemessen wurde, lag die mittlere Zeit bei diagnostizierter EP bei 1,8 Minuten, ohne EP bei 7,3 Minuten. Wichtiger als die reine Zeit ist aber das Bewusstsein, die Dauer des Geschlechtsverkehrs nicht steuern zu können. Die fehlende Steuerbarkeit der Sexualität gehört zu den drei Kernvariablen der EP, neben der Ejakulationslatenz und dem Leidensdruck. Dabei ist die EP keineswegs ein Problem junger, unerfahrener Männer. Sie ist im Alter ebenso häufig wie in jungen Jahren und damit kein Problem, das sich

mit den Jahren löst. Die überwiegende Zahl der betroffenen Männer leidet ein Leben lang und unabhängig von der Partnerin darunter. Nur selten ist die EP situativ und vorübergehend.

### SSRI Dapoxetin: ideale Pharmakokinetik für die Bedarfstherapie

Mit Dapoxetin (Priligy®; **Abb. 1**) steht nun seit 1. Juni 2009 das erste offiziell zugelassene Medikament für die bedarfsorientierte Therapie der Ejaculatio praecox zur Verfügung. Der kurz wirksame selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wird rasch absorbiert; die maximale Dapoxetin-Plasmakonzentration ist nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Nach 24 Stunden sind weniger als 5% der maximalen Plasmakonzentrationen messbar. Eine Akkumulation im Blut findet auch nach mehrfacher Dosierung

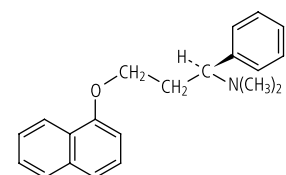


Abb. 1. Dapoxetin

nicht statt. Damit ist Dapoxetin ein idealer Kandidat für eine Bedarfstherapie. Im Gegensatz zu langwirksamen SSRI werden Sexualstörungen wie etwa eine Libidoabnahme unter Dapoxetin nicht beobachtet.

#### Kontrollfähigkeit verbessert, Koitusbauer verlängert

Dapoxetin wurde in verschiedenen Phase-III-Studien bei über 6000 Männern weltweit untersucht. In einer der Untersuchungen nahmen Europäer mit mittelschwerer bis schwerer EP sowie Männer aus Südamerika, Mexiko, Kanada, Israel und Südafrika (n = 1162, mittleres Alter: 40 Jahre) teil. Die Studienteilnehmer nahmen während des Beobachtungszeitraums von 24 Wochen eine bis zwei Stunden vor dem Koitus Dapoxetin 30 mg, Dapoxetin 60 mg oder Plazebo ein. Die Koitusbauer wurde von der Partnerin per Stoppuhr gemessen. Die Dauer des Geschlechtsver-

kehr erhöhte sich unter Dapoxetin von 0,9 Minuten auf 3,1 Minuten unter der 30-mg-Dosierung und auf 3,5 Minuten unter der 60-mg-Dosierung (Plazebo: von 0,8 auf 1,9 Minuten). Außerdem berichteten die Männer unter Dapoxetin häufiger von einer besseren Kontrollfähigkeit und Zufriedenheit im Vergleich zur Ausgangssituation als Männer, die Plazebo erhielten. Der Wert auf der CGI (Clinical global impression) besserte sich bei 30,6% bzw. 39,2% der Patienten (Plazebo: 15,6%). Auch die Partnerschaft profitierte wesentlich. 80% bzw. 89% der Männer hatten nach 24 Wochen keinen oder nur noch geringeren Stress in der Partnerschaft.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Übelkeit, Schwindel, Durchfall und Kopfschmerzen. Schwindel und Übelkeit können auch Vorbote einer Synkope sein, die in den Phase-III-Studien bei bis zu 0,23% der Patienten auftrat und de-

ren Risiko in Kombination mit Alkohol erhöht sein kann.

#### Fazit

Alle drei Kernvariablen – Zeit bis zur Ejakulation, Kontrollfähigkeit der Ejakulation und Leidensdruck des Mannes und seiner Partnerin, werden durch Dapoxetin verbessert. Die unerwünschten Wirkungen entsprechen denen, die vor allem zu Beginn einer Depressionsbehandlung mit länger wirksamen SSRI auftreten.

#### Quellen

Prof. Dr. med. Uwe Hartmann, Hannover, Prof. Dr. med. Hartmut Porst, Hamburg, Dr. med. Kornelia Hackl, München, Pressesymposium „Rechtzeitig statt vorzeitig – Neuigkeiten zur medikamentösen Therapie der Ejaculatio praecox“, München, 7. Mai 2009, veranstaltet von Janssen-Cilag. Fachinformation Priligy® (Stand April 2009).

Dr. Beate Fessler,  
München

## Alzheimer-Krankheit

### Hoch dosierte B-Vitamine ohne Wirkung

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie war die hoch dosierte Gabe von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> nicht in der Lage, das Fortschreiten einer Alzheimer-Krankheit aufzuhalten.

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter. Homocystein spielt offenbar eine Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung und erhöhte Homocystein-Spiegel können erfolgreich mit Folsäure und B-Vitaminen behandelt werden. Aus diesem Grund wurde eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie zu einem möglichen Nutzen der Vitaminbehandlung durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit (MMSE-Werte [Mini-mental state examination] zwischen 14 und 26). 60% der Patienten wurden mit 5 mg Folsäure, 25 mg Vitamin B<sub>6</sub> und 1 mg Vita-

min B<sub>12</sub> pro Tag behandelt und 40% mit Plazebo. Die Behandlungsdauer betrug 18 Monate. Der primäre Endpunkt war eine Änderung der kognitiven Subskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog).

An der Studie nahmen 340 Patienten teil, davon wurden 202 in die aktive Behandlungsgruppe und 138 in die Plazebo-Gruppe randomisiert.

Die Vitaminsubstitution führte zu einer hochsignifikanten Reduktion der Serumspiegel von Homocysteinsäure. Es ergab sich allerdings nach 18 Monaten kein Unterschied in den kognitiven Funktionen. Bei den Patienten, die eine Vitaminsubstitution erhielten, zeigten sich signifikante Nebenwirkungen in-

teressanterweise in einer erhöhten Rate von Depressionen.

#### Kommentar

In dieser Studie ergab sich kein therapeutischer Effekt der Substitution von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> bei der Alzheimer-Krankheit. Damit reiht sich diese negative Studie in eine Vielzahl von anderen Studien ein, die auch keine Wirksamkeit zur Prävention von Myokardinfarkten und Schlaganfall fanden. Damit zeigt sich, dass erhöhtes Homocystein ein Risikomarker ist, aber keine Substanz, deren therapeutische Beeinflussung die Prognose von Erkrankungen des Gehirns beeinflusst.

#### Quelle

Aisen PS, et al.; for the Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:1774–83.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen