

Angaben zum Randomisierungsverfahren und zur Verblindung gemacht. Nur bei zwei Studien waren diese Angaben ausreichend.

Zudem gibt es für das eingeschlossene Studienkollektiv eine ganze Reihe potenzieller Störfaktoren, die die Generalisierbarkeit über die Gesamtheit der Studien in Frage stellen könnten: Patienten mit Begleiterkrankungen, unterschiedliche Anfangsdosen und Dosistitrationen sowie mögliche Begleitmedikation beispielsweise mit Benzodiazepinen. Positiv anzumerken ist, dass diese Analyse ohne Beteiligung einer Herstellerfirma durchgeführt wurde und dass das

Protokoll der Studie und Daten der Auswertung auf der Webseite der Universität Verona, Fachbereich Medizin und öffentliche Gesundheit, Abteilung Psychiatrie und klinische Psychologie der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurden.

Fazit

Aufgrund zahlreicher Unsicherheiten kann mit dieser Metaanalyse sicherlich keine eindeutige Rangliste erstellt werden. Dennoch könnten für die Praxis einige Hinweise daraus abgeleitet werden, welche Wirkstoffe bevorzugt eingesetzt werden können.

Quellen

- Caldwell DM, et al. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005;331:897–900.
- Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- Protokoll der Studie: http://www.psychiatry.univ.it/docs/Research%20Activities/MTM_Protocol.pdf
- Parikh SV. Antidepressants are not all created equal. *Lancet* 2009;373:700–1.
- Ranking antidepressants. Correspondence. *Lancet* 2009;373:1759–62.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Venlafaxin

Ist der Austausch von Venlafaxin-haltigen Retardarzneimitteln kritisch?

Nach der Einführung generischer Venlafaxin-Retardpräparate auf dem deutschen Markt sind viele Ärzte und Apotheker darüber verunsichert, ob ein Austausch der Präparate, auch im Hinblick auf bestehende Rabattverträge, problematisch sein kann. Verschiedene Aspekte wie die biopharmazeutischen Eigenschaften oder die Bioäquivalenz von Venlafaxin-Retardpräparaten wurden im Rahmen eines Expertentreffens am 9. März 2009 in Oberursel von der Firma Socratec CSC in Zusammenarbeit mit medpharm forum, Stuttgart, diskutiert.

Seit dem 8. Dezember 2008 sind verschiedene Venlafaxin-Generika als Retardpräparate auf dem deutschen Markt. Derzeit ist das Venlafaxin-Retardpräparat des Originalanbieters Trevilor® retard für fünf verschiedene Indikationen zugelassen:

- Depressive Erkrankung einschließlich Depressionen mit begleitenden Angstzuständen
- Rezidivprophylaxe initialer depressiver Episoden oder neuer Episoden
- Behandlung von mittelschweren bis schweren Angstzuständen
- Soziale Phobie
- Behandlung der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die verschiedenen Venlafaxin-Retardpräparate umfassen verschiedene Darreichungsformen wie Multiple-Unit-Systeme (z. B. Pellets) oder Unit-Dose-Systeme (z. B. Matrixtableten).

Immer wieder stellt sich bei Ärzten und Apothekern die Frage, ob es kritisch sein könnte, auch in Anbetracht der bestehenden Rabattverträge, solche Präparate vom Erstanbieter zu einem Generikum oder auch unter Generika auszutauschen.

Bioäquivalenz

In der Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ (GSP) der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) werden Antidepressiva und auch Retardarzneimittel als Arzneimittelgruppen bzw. Darreichungsformen eingestuft, bei denen eine Substitution kritisch sein kann. Die Depression ist eine Erkrankung, bei der eine sorgfältige Einstellung des Patienten sowie die Überwachung für den Behandlungserfolg als auch für die Vermeidung oder Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine

entscheidende Rolle spielen. Deshalb darf eine Substitution nur dann erfolgen, wenn zuverlässige Bioäquivalenzdaten für das zu substituierende Arzneimittel vorliegen.

Ein Generikum muss solchen Bioäquivalenz-Kriterien entsprechen. Das bedeutet, dass das 90%ige Konfidenzintervall für die AUC (Area under the curve)- als auch für die c_{max} -Werte in Europa innerhalb von 80 bis 125 % der Werte des Originalpräparats liegen muss.

Bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite wird jedem Arzt und Apotheker sofort klar sein, dass eine Substitution bei einem gut eingestellten Patienten aus biopharmazeutischer Sicht kritisch sein kann.

Handelt es sich bei Venlafaxin unter diesem Aspekt um einen Wirkstoff, der nicht substituiert werden sollte? Aus pharmakokinetischer Sicht ist Venlafaxin kein „kritischer“ Arzneistoff. Venlafaxin ist sehr hydrophil und kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Die zugelassenen Indikationen stellen keine vitalen Indikationen dar und auch die therapeutische Breite ist nicht eng.

In einer kanadischen Studie mit 24 gesunden Männern wurden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen Übelkeit und Erbrechen mit einem Venlafaxin-Generikum jedoch häufiger beobachtet als mit dem Originalpräparat. Der c_{max} -Wert des Generikums lag bei 124,5 % des Originalpräparats.

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

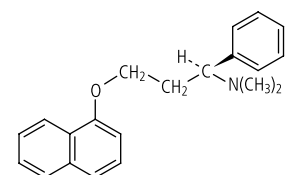


Abb. 1. Dapoxetin