

verstärken. Drei kürzlich veröffentlichte Studien erbrachten weitere Einblicke in dieses Thema.

Eine Metaanalyse umfasste sowohl veröffentlichte als auch nicht veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien, die bei der britischen Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, englische Zulassungsbehörde) von pharmazeutischen Firmen eingereicht wurden. In den 477 randomisierten kontrollierten Studien, an denen 40 000 Personen mit Depression und anderen klinischen Beschwerden teilnahmen, wurden SSRI mit Placebo verglichen. Folgende drei Endpunkte wurden untersucht: *Suizid*, nicht tödlich verlaufende *Selbstverletzungen* und *Selbstmordgedanken*. Dabei wurde kein Hinweis auf ein erhöhtes Selbstmordrisiko gefunden und nur ein schwacher Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine Selbstverletzung. Die Beweislage für Selbstmordgedanken war nicht schlüssig, die Risikoschätzungen ließen sich sowohl mit einem leicht protektiven als auch einem gering nachteiligen Effekt vereinbaren.

Eine Fall-Kontroll-Studie wertete über die wissenschaftliche Datenbank der Allgemeinmediziner in Großbritannien Informationen von 146 095 Patienten im Alter von 10 bis 90 Jahren aus, denen zwischen Januar 1995 und Dezember 2001 erstmals ein SSRI oder trizyklisches Antidepressivum verordnet wurde. Analysiert wurde das Risiko für nicht tödlich verlaufende Selbstverletzungen und Suizid. Verglichen mit den Probanden, die ein trizyklisches Antidepressivum erhielten, zeigten Studienteilnehmer unter SSRI kein erhöhtes Risiko für einen Selbstmord oder nicht tödliche Selbstverletzungen. Allerdings wurden Hinweise dafür gefunden, dass die Nebenwirkungen *altersabhängig* sind. So fiel das Risiko für nicht tödliche Selbstverletzungen bei Patienten *unter 18 Jahren*, die mit SSRI behandelt wurden, leicht höher aus als bei solchen, die trizyklische Antidepressiva erhielten.

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden randomisierte kontrollierte Studien aus Medline (zwischen 1967 bis Juni 2003) und dem Register für kon-

trollierte Studien der Cochrane Collaboration (November 2004) ausgewertet, die bei Patienten mit Depression und anderen klinischen Beschwerden SSRI mit einem Placebo oder sonstigen therapeutischen Interventionen (trizyklische Antidepressiva und nicht trizyklische Substanzen) verglichen. Bei insgesamt 87 650 Patienten wurde für Probanden unter SSRI ein fast doppelt so hoher Anstieg des Odds-Ratios für tödlich oder nicht tödlich verlaufende Suizidversuche beobachtet als bei Anwendern von Placebo oder anderen Therapeutika (ohne nicht trizyklische Antidepressiva). Wurden ausschließlich die tödlichen Suizidversuche betrachtet, ergab sich allerdings kein Unterschied zwischen SSRI und Placebo. Ebenso ließ sich bei den Selbstmordversuchen insgesamt kein Unterschied zwischen SSRI und trizyklischen Antidepressiva feststellen.

Obwohl die vorliegenden Studien in Methode und Durchführung Grenzen aufweisen, sind ihre Ergebnisse für die klinische Praxis von Bedeutung:

- Ein *eindeutiger Zusammenhang* zwischen der Anwendung von SSRI und Suizidversuchen lässt sich nach dem derzeitigen Kenntnisstand *nicht herstellen*. Da ihre Wirksamkeit bei mittleren und schweren unipolaren Depressionen als gesichert gilt, sollten sich Ärzte nicht scheuen, diese Substanzen einzusetzen. Allerdings muss beachtet werden, dass sie – ähnlich wie trizyklische Therapeuti-

ka – in der ersten Behandlungsphase das Risiko für Suizidversuche erhöhen könnten und die Patienten in dieser Zeit besonders intensiv betreut werden sollten.

- Die Wirksamkeitsnachweise von SSRI beziehen sich auf mittlere bis schwere Depressionen und können nicht ohne weiteres auf leichte Formen übertragen werden.
- Das *günstige Nutzen/Risiko-Verhältnis* der SSRI trifft auf *Erwachsene*, nicht aber auf Kinder und Jugendliche zu. Da bislang umfassende Untersuchungen über die Langzeitanwendung antidepressiver Substanzen auf das sich entwickelnde Gehirn fehlen, sollten Antidepressiva bei Heranwachsenden nicht routinemäßig angewandt werden.

Quellen

- Cipriani A, et al. Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ* 2005;330:373–4.
- Gunnell D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385–8.
- Martinez C, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389–93.
- Fergusson D, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396–9.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Alzheimer-Erkrankung

Galantamin und Memantin kombinierbar

Zwischen dem kompetitiven Acetylcholinesterase-Hemmer Galantamin und dem NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin bestehen keine Therapie-relevanten Wechselwirkungen, wie eine kleine Interaktionsstudie mit 16 gesunden Probanden ergab.

Galantamin (Reminyl®) wird zur Therapie der Alzheimer-Erkrankung im leichten bis mäßigen Stadium eingesetzt, Memantin (Axura®, Ebixa®) im mäßigen bis fortgeschrittenen Stadium. Denkbar ist die zusätzliche Gabe von Memantin zu einer Galantamin-Thera-

pie. *Galantamin* wirkt als kompetitiver, reversibler Hemmstoff der Acetylcholinesterase (AChE) sowie als allosterischer Modulator an zwei nicotinischen Rezeptor-Subtypen ($\alpha 4\beta 2$ und $\alpha 7$). Der Arzneistoff hat eine Bioverfügbarkeit von 90 % und eine terminale Elimina-

Tab. 1. Dosierschema

	Galantamin ER	Memantin
Woche 1	8 mg 1 x tgl.	–
Woche 2	16 mg 1 x tgl.	–
Woche 3 Tag 1 bis 2	16 mg 1 x tgl.	10 mg 1 x tgl.
Woche 3 Tag 3 bis Ende der Woche 4	16 mg 1 x tgl.	10 mg 2 x tgl.
Steady State erwartet	An Tag 2	An Tag 11

ER: extended release, Freisetzung des Wirkstoffs aus den Kapseln zu 25 % sofort und zu 75 % verzögert.

tionshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 7 Stunden. Am Abbau sind vor allem die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 beteiligt. Die Pharmakokinetik ist im Dosierungsbereich zwischen 8 und 32 mg täglich linear.

Memantin bindet dagegen als nicht-kompetitiver N-Methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonist vorwiegend an NMDA-abhängige Kationenkanäle im ZNS und verhindert so die Aktivierung des Rezeptors durch Glutamat. Memantin zeigt im therapeutischen Dosisbereich bis 20 mg täglich ebenfalls eine lineare Kinetik. Memantin erreicht die maximale Plasmakonzentration nach 3 bis 7 Stunden (t_{max}) und hat eine $t_{1/2}$ von 60 bis 80 Stunden. Der Großteil der Dosis von etwa 60 bis 80 % wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden, Cytochrom-P450-Enzyme werden kaum gehemmt. Memantin verändert den Abbau des AChE-Hemmers Donepezil (Aricept®) nicht. In einer In-vitro-

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter: Galantamin als Monotherapie und in Kombination mit Memantin (Mittelwert und Standardabweichung)

	Galantamin- Mono- therapie	Galantamin plus Memantin
C_{max} [ng/ml]	52,5 + 9,64	51,5 + 8,52
AUC_{24h} [ng x h/ml]	830 + 177	825 + 156
$C_{ss,av}$ [ng/ml]	34,6 + 7,4	34,4 + 6,5
t_{max} [h]	4,63 + 1,15	5,67 + 1,05
Cl/F [ml/min]	337 + 78,1	335 + 66,6
C_{trough} [ng/ml]	17 + 6,26	17,6 + 6,76

$C_{ss,av}$: Mittlere Plasmakonzentration im Steady State, Cl/F: orale Clearance, C_{trough} : Talspiegel im Steady State

Studie blieb die Wirkung von reversiblen AChE-Inhibitoren wie Galantamin bei der Kombination mit Memantin erhalten.

Um eine Kombinationstherapie klinisch zu beurteilen, wurden mögliche Veränderungen der Pharmakokinetik von Galantamin im *Steady State* durch wiederholte Gaben von Memantin in einer offenen, einarmigen Studie untersucht. Die 16 gesunden Probanden durften außer oralen Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormonen und Paracetamol keine Begleitmedikation einnehmen. Sie erhielten über 4 Wochen die beiden Arzneistoffe nach dem Dosierschema in **Tabelle 1**. Interaktive Nahrungsbestandteile wie Grapefruit-Saft und Coffein waren verboten.

15 von 16 Probanden beendeten die Studie. Die im Wesentlichen *unveränderten pharmakokinetischen Parameter* finden sich in **Tabelle 2**. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wurde für Galantamin am Ende der zweiten Woche und für die Kombination am Ende der vierten Woche erreicht. Die Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Galantamin als Monotherapie und in Kombination mit Memantin waren vergleichbar. Die Gabe von zweimal täglich 10 mg Memantin veränderte die Pharmakokinetik von einmal täglich 16 mg Galantamin täglich nicht.

Als sekundärer Parameter wurden in der Studie auch Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie untersucht. Alle Probanden berichteten über meist *leichte Nebenwirkungen*. Die häufigsten waren Kopfschmerz (n = 11), Benommenheit (n = 8) und Müdigkeit (n = 7). Benommenheit wurde von 8 Probanden während der Kombinationstherapie, aber nur von einem während der Galantamin-Monotherapie berichtet. Auch Müdigkeit war mit der Kombination etwas häufiger. Eine Kopfschmerzepisode mit 16 mg Galantamin sowie eine Psychose während der Kombinationstherapie wurden als schwere Nebenwirkungen eingeordnet. Der Patient mit der Psychose brach die Studie ab. Die Psychose ist möglicherweise auf Memantin zurückzuführen, das zu Dysphorie und Halluzinationen führen kann. Ein Pro-

band zeigte zu Beginn und mehrfach während der Studie einen grenzwertigen QT_c -Wert. Ein weiterer hatte einen Grenzwert zu Beginn und einen verlängerten Wert am Tag 1 von Woche 4. Bei beiden hatten sich die Werte am Ende der Studie normalisiert. Eine Synkope während der Monotherapie mit 16 mg Galantamin war offenbar nicht auf die Medikation zurückzuführen. Klinisch relevante Veränderungen der Laborparameter wurden nicht beobachtet.

Die Autoren folgern, dass *keine therapeutisch relevanten Interaktionen* zwischen den beiden Wirkstoffen auftreten und eine Dosisanpassung bei kombinierter Therapie nicht notwendig ist.

Quelle

Yao C. Steady-state pharmacokinetics of galantamin are not affected by addition of memantine in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2005;45: 519–28.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Demenz

Risperidon bei Verhaltensstörungen

Verhaltensstörungen sind nicht nur in der ambulanten Pflege, sondern auch im Heim ein großes Problem. Zum Einsatz von Risperidon bei Heimpatienten wurde nun eine offene, prospektive Studie begonnen. Patienten, die bereits ein niederpotes Neuroleptikum über mindestens drei Wochen eingenommen hatten, aber weiterhin schwere Verhaltensstörungen (schwere chronische Aggressivität oder psychotische Symptome) zeigten, wurden auf Risperidon 1 mg (Risperdal®) umgestellt. Bei den bereits ein niederpotes Neuroleptikum über mindestens drei Wochen eingenommen hatten, aber weiterhin schwere Verhaltensstörungen (schwere chronische Aggressivität oder psychotische Symptome) zeigten, wurden auf Risperidon 1 mg (Risperdal®) umgestellt. Bei den bereits ausgewerteten Patienten (n = 44) wurde eine Abnahme des Punktescores einer NPI-Kurzversion von im Mittel 27 auf 8 beobachtet (p < 0,001), 155 Patienten sollen insgesamt beobachtet werden.

Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe. „Therapie beeinträchtigender demenzbedingter Verhaltensstörungen mit Risperdal® 1 mg: Erleichterung für die Betreuung zu Hause und auch im Heim“, Pressekonferenz, veranstaltet von der Firma Janssen-Cilag, am 2. Februar 2005 in Frankfurt/Main.

bp

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de