

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 12

Nr. 16

28. August 1990

Moclobemid (UP. Masche)..... 61

Dieser neue MAO-Hemmer hat sich bisher als ähnlich wirksam erwiesen wie die trizyklischen Antidepressiva. Moclobemid ist aber möglicherweise besser verträglich. Die neue Substanz verursacht im Gegensatz zu den früheren MAO-Hemmern kaum klinisch relevante Interaktionen.

Welche Information zu welchem Preis? (E. Gysling)..... 63

Synopsis

Moclobemid

UP. Masche

Moclobemid (Aurorix®) wird zur Behandlung depressiver Syndrome empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Moclobemid, ein Benzamidderivat, gehört zur Gruppe der MAO-Hemmer. Die Monoaminoxidase (MAO) ist in fast allen Zellen nachweisbar und existiert in verschiedenen Isoenzymen: man kennt eine A-Form, die beispielsweise den Adrenalin-, Noradrenalin- und Serotoninabbau katalysiert, sowie eine B-Form, deren Substrate andere biogene Amine sind. Während sich ältere MAO-Hemmer wie z.B. Isocarboxazid (Marplan®) irreversibel mit dem Enzym verbinden und nicht zwischen den beiden Isoenzymen unterscheiden, hemmt Moclobemid – reversibel – überwiegend die Monoaminoxidase-A. Nach einer Moclobemid-Dosis erreicht die Monoaminoxidase in 16 bis 20 Stunden wieder ihre ursprüngliche enzymatische Aktivität.

Der antidepressive Effekt von MAO-Hemmern beruht wahrscheinlich darauf, dass sie die Konzentration von Neurotransmittern (Noradrenalin, Serotonin u.a.) im Gehirn erhöhen. Die bisher vorhandenen MAO-Hemmer haben jedoch keine wichtige Rolle mehr gespielt, unter anderem weil sie viele Interaktionen und schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können. So ist bekannt, dass der Genuss tyraminreicher Nahrungsmittel (Käse u.a.) bei Patienten unter MAO-Hemmern hypertensive Krisen auslösen kann («Cheese effect»). Tyramin, ein in-

direktes Sympathomimetikum, wird unter normalen Verhältnissen von Monoaminoxidasen in Darm und Leber gespalten, bevor es in grossen Mengen den systemischen Kreislauf erreicht. Bei Moclobemid soll das Risiko solcher Reaktionen wegen der reversiblen Bindung an das Enzym praktisch eliminiert sein.

Pharmakokinetik

Moclobemid wird rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel finden sich nach etwa 1 Stunde.^{1,2} Gleichzeitig eingenommenes Essen verzögert die Resorption nicht nennenswert.³ Die biologische Verfügbarkeit hängt sowohl von der Dosis als auch von der Therapiedauer ab: Nach einer Einzeldosis von 50 mg Moclobemid liegt die biologische Verfügbarkeit zwischen 40 und 50%, nach 200 mg bei knapp 60%; unter einer längerfristigen Gabe kann sie sich auf rund 90% erhöhen. Dies weist darauf hin, dass die abbauenden Enzyme in der Leber eine Sättigungsgrenze aufweisen oder dass Moclobemid bzw. Metaboliten den eigenen Abbau hemmen. Moclobemid wird fast vollständig metabolisiert; im Urin lässt sich nur etwa 1% der unveränderten Substanz nachweisen. 19 Metaboliten sind identifiziert worden. Es gibt Hinweise, dass Metaboliten zur Wirkung von Moclobemid beitragen. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1 und 2 Stunden. Vereinzelt fand man deutlich abweichende Werte von bis zu 5 Stunden; es handelt sich dabei wahrscheinlich um Personen, die – genetisch determiniert, aber offenbar unabhängig vom Debrisoquin-Polymorphismus⁴ – Arzneimittel verlangsamt abbauen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Kinetik von Moclobemid kaum, so dass keine Dosisanpassung nötig ist. (Möglicherweise wird aber die Halbwertszeit von Metaboliten verlängert.⁵) Moclobemid wird in der Muttermilch ausgeschieden; ein Säugling würde via Milch ungefähr 1% der mütterlichen Dosis (in mg/kg) erhalten.⁶

Klinische Studien

Bisher wurden schon über 2'000 Patienten mit Moclobemid behandelt. Etwa 800 Personen erhielten das Medikament in Doppelblindstudien, die dem *Vergleich mit trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva* dienten. In allen Untersuchungen stufte man Schweregrad und Verlauf der Depression mit Hilfe der Hamilton-Skala und anderen Bewertungssystemen ein; bei Schlafstörungen waren Hypnotika (meistens Benzodiazepine) als begleitende Psychopharmaka zugelassen; Patienten, bei denen ein Suizidrisiko bestand, schloss das Studienprotokoll in der Regel aus.

In drei Doppelblindstudien – alle stützten sich auf dasselbe Protokoll – erhielten insgesamt 103 Patienten 6 Wochen lang Moclobemid (3mal 100 mg/Tag) oder *Clomipramin* (Anafranil®, 3mal 50 mg/Tag). Eine Untersuchung umfasste Patienten mit verschiedenen Depressionsformen;⁷ bei den beiden anderen hatte man sich im einen Fall auf Patienten mit endogener, im anderen auf solche mit reaktiver Depression beschränkt.^{8,9} Mit beiden Substanzen war der antidepressive Effekt etwa gleich gut. Je nach Studie trat die Wirkung im Verlauf von 1 bis 3 Wochen ein; Moclobemid und Clomipramin unterschieden sich in den einzelnen Untersuchungen auch in dieser Hinsicht nicht. Bei reaktiver Depression wirkten die beiden Mittel nicht signifikant besser als Placebo (das in jener Studie bei einer Kontrollgruppe von 13 zusätzlichen Patienten eingesetzt worden war).⁹

In einer doppelblinden Multizenterstudie, die sich ebenfalls über 6 Wochen erstreckte, bekamen 466 Patienten mit endogener oder reaktiver Depression sowie mit manisch-depressiver Krankheit entweder Moclobemid, *Imipramin* (Tofranil®) oder Placebo. Durchschnittliche Tagesdosen von 509 mg Moclobemid respektive 159 mg Imipramin bewirkten eine vergleichbare Zustandsverbesserung; bei rund 70% der Patienten wurde das Ergebnis als gut bis sehr gut taxiert. Beide Medikamente erwiesen sich gegenüber Placebo als signifikant überlegen.¹⁰ Eine andere Multizenterstudie (359 Patienten) bestätigte, dass Moclobemid bei endogener wie bei nicht-endogener Depression ebenso wirksam ist wie Imipramin: Nach 4 Wochen hatten bei beiden Medikamenten knapp 60% der Patienten auf die Therapie angesprochen (Senkung der Gesamtpunktzahl in der Hamilton-Skala um mindestens 50%).¹¹

In einem Sonderheft sind die Resultate mehrerer kleinerer Studien veröffentlicht, in denen Moclobemid neben Imipramin und Clomipramin auch mit Amitriptylin (z.B. Laroxyl®), Desipramin (Pertofran®), Maprotilin (Ludiomil®) und Mianserin (Tolvon®) verglichen wurde; alle kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die oben erwähnten Untersuchungen.¹²

Bei Patienten mit atypischer Depression wurde Moclobemid (im Mittel 420 mg/Tag) doppelblind mit *Diazepam* (z.B. Valium®, im Mittel 35 mg/Tag!) verglichen. (Unter «atypischer Depression» firmiert eine Depressionsform, die sich u.a. durch gesteigerten Appetit und erhöhtes Schlafbedürfnis kennzeichnet.) Nach 4 Wochen

zeigte sich bei 14 Patientenpaaren in zwei von fünf Bewertungsskalen eine signifikant bessere Wirkung von Diazepam; nach 8 Wochen war keine Differenz mehr festzustellen.¹³

Ein kurze Zusammenfassung berichtet von mehr als 100 Patienten, die Moclobemid längerfristig, d.h. ein Jahr lang, eingenommen haben. Mit einer täglichen Dosis von 300 bis 340 mg konnte die antidepressive Wirkung aufrechterhalten werden.¹⁴

Unerwünschte Wirkungen

In Publikationen der Herstellerfirma sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die sich mit einer Häufigkeit in der Grössenordnung von 1 bis 10% manifestierten. Unter Moclobemid beobachtete man gastrointestinale und anticholinergische Symptome (Übelkeit, Mundtrockenheit u.a.), Agitiertheit, Schlaflosigkeit sowie Kopfschmerzen. Die Art der unerwünschten Wirkungen entspricht im grossen und ganzen denen trizyklischer Antidepressiva. Einige Nebenwirkungen – Mundtrockenheit, Sedation, orthostatische Hypotonie, Zittern und Verstopfung – traten aber bei Moclobemid signifikant weniger auf.

Es sind zwei Fälle einer *Überdosierung* beschrieben. Bei beiden Patientinnen hatte die Einnahme von etwa 1 bis 2 g Moclobemid zu starker Schläfrigkeit geführt. Im EKG liessen sich keine relevanten Veränderungen nachweisen.^{15,16} Nach Angaben des Herstellers kann eine Intoxikation auch Verwirrtheit und Verhaltensstörungen hervorrufen.

Interaktionen

In mehreren Studien wurde geprüft, welche Folgen die gleichzeitige Gabe von *Tyramin* und Moclobemid hat. Es lässt sich daraus schliessen, dass die in einer Durchschnittsmahlzeit enthaltenen Tyraminmengen bei Patienten unter Moclobemid keine bedeutende Blutdruckerhöhung hervorrufen. Nach der Einnahme grösserer Tyraminmengen kann aber der systolische Blutdruck auch unter Moclobemid auf einen Wert ansteigen, der sich z.B. bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten unter Umständen ungünstig auswirkt.^{17,18}

Cimetidin (Tagamet®) steigert die biologische Verfügbarkeit von Moclobemid beträchtlich (wahrscheinlich indem der hepatische Metabolismus gehemmt wird). Die Kombination von Moclobemid mit trizyklischen Antidepressiva, Benzodiazepinen, Digoxin, oralen Antikoagulantien, Kontrazeptiva, Antihypertensiva, Sympathomimetika und Alkohol zeitigte keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen.¹⁹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Moclobemid (Aurorix®) wird in Form teilbarer Tabletten zu 100 und 150 mg angeboten. Einstweilen sind nur die 150-mg-Tabletten kassenzulässig. Die tägliche Dosis bewegt sich zwischen 300 und 450 mg, in schweren Fällen kann sie auf 600 mg gesteigert werden. Da die biologische Verfügbarkeit mit der Therapiedauer zunimmt, soll man mindestens eine Woche verstreichen lassen, bis man die

Dosierung ändert. Bei gestörter Leberfunktion muss die Dosis herabgesetzt werden. Eine spezielle Diät scheint unter Moclobemid nicht erforderlich; Patienten sollten aber instruiert werden, Moclobemid *am Ende* einer Mahlzeit einzunehmen und Nahrungsmittel, in denen viel Tyramin vorkommt – reifen, intensiv riechenden Käse, Hefeextrakte –, zu meiden oder nur in kleinen Mengen zu konsumieren.

Die Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen sowie bei Kindern ist noch nicht untersucht worden. Vermutlich kann Moclobemid gefahrlos mit trizyklischen Antidepressiva kombiniert werden; der etwaige Nutzen einer solchen Kombination ist aber nicht dokumentiert. Mit 300 mg/Tag kostet Moclobemid rund 90 Franken pro Monat und ist damit zwei- bis viermal teurer als andere Antidepressiva; bei Imipramin (Tofranil®) und Amitriptylin (z.B. Laroxyl®) ergibt eine Dosis von 75 mg/Tag einen Monatspreis um 20 Franken.

Kommentar

Gemäss den vorliegenden Daten ist Moclobemid bei allen Depressionstypen ungefähr gleich wirksam wie andere Antidepressiva. Einzelne Studien verdeutlichen aber, dass sowohl Moclobemid als auch Trizyklika bei nicht-endogenen Depressionen nicht unbedingt Therapie der Wahl sind. Ob sich im übrigen Moclobemid für einzelne Depressionsformen besonders eignet – wie es den MAO-Hemmern zum Teil zugeschrieben wird –, ist noch nicht geklärt. Ein möglicher Vorteil von Moclobemid ist, dass es anscheinend besser vertragen wird und bei Überdosierung weniger gefährlich ist als trizyklische Antidepressiva; ein definitives Urteil ist aber erst erlaubt, wenn mehr Patienten mit Moclobemid behandelt worden sind.

Literatur

- 1 Wiesel FA et al. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28: 89-95
- 2 Schoerlin MP et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 395-404
- 3 Schoerlin MP et al. J Neural Transm 1988; Suppl 26: 115-21
- 4 Schoerlin MP et al. Acta Psychiatr Scand 1990; Suppl 360: 98-100
- 5 Schoerlin MP et al. J Clin Pharmacol 1990; 30: 272-84
- 6 Pons G et al. Br J Clin Pharmacol 1990; 29: 27-31
- 7 Larsen JK et al. Acta Psychiatr Scand 1984; 70: 254-60
- 8 Koczkas C et al. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 523-9
- 9 Larsen JK et al. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 530-6
- 10 Versiani M et al. Br J Psychiatry 1989; 155 (Suppl 6): 72-7
- 11 Baumhackl U et al. Br J Psychiatry 1989; 155 (Suppl 6): 78-83
- 12 Verschiedene Autoren. Acta Psychiatr Scand 1990; Suppl 360: 43-56 & 64-6
- 13 Tiller J et al. J Affective Disord 1989; 16: 181-7
- 14 Stefanis CN, Merz-Frei K. Acta Psychiatr Scand 1990; Suppl 360: 67-8
- 15 Heinze G, Sanchez A. J Clin Psychiatry 1986; 47: 438
- 16 Vine R et al. Int Clin Psychopharmacol 1988; 3: 325-6
- 17 Verschiedene Autoren. J Neural Transm 1988; Suppl 26: 31-71 & 97-114
- 18 Burgess CD, Mellsop GW. Fundam Clin Pharmacol 1989; 3: 47-52
- 19 Zimmer R et al. Acta Psychiatr Scand 1990; Suppl 360: 84-6

ceterum censeo

Welche Information zu welchem Preis?

Gerne erwarten wir in unserer Rolle als ärztliche Autoritätspersonen von den Kranken, dass sie sich getreu an unsere Anweisungen halten. Compliance ist aber nur dann sinnvoll, wenn wir tatsächlich die optimale Therapie verschreiben. Die Erkenntnisse jedoch, die einer optimalen Therapie zugrundeliegen, wandeln sich heute rascher denn je. Daraus ergibt sich ein *sehr grosses Informationsbedürfnis*. Im Bereich der Pharmakotherapie steht diesem Bedürfnis ein reichliches, scheinbar kostenloses Informationsangebot seitens der Industrie gegenüber. Ich möchte zeigen, dass die industrieabhängige Information als Basis einer optimalen Pharmakotherapie *nicht genügt* und zudem durchaus *nicht gratis* ist.

Die Arzneimittel-Information, welche uns die Pharmaindustrie vermittelt, ist notwendigerweise von den Interessen dieser Industrie geprägt:

Die Zielsetzung vieler kontrollierter Studien ist darauf ausgerichtet, ein *Verkaufsargument* für das geprüfte Medikament zu finden. Oft ist es ja notwendig, einem zusätzlichen Vertreter einer bekannten Substanzklasse mittels geeigneter Studien ein spezielles Profil zu verleihen. So hat man verschiedentlich nicht-steroidale Entzündungshemmer (z.B. Pirprofen = Rengasil®, Zomepirac = Zomax®) gezielt als Schmerzmittel getestet. In solchen Fällen wird oft der Vergleich mit den Prototypen der Substanzklasse umgangen. Wie liesse sich sonst erklären, dass z.B. neue Kalziumantagonisten der Dihydropyridin-Gruppe meistens *nicht* mit Nifedipin (Adalat®) verglichen werden?

Wichtige Studien, die den *Nutzen* von bewährten, vergleichsweise *billigen Medikamenten* zeigen, werden stiefmütterlich behandelt. Antikoagulantien tragen offenbar zu wenig ein, als dass uns die Industrie auf ihren (neu erkannten) Nutzen bei Vorhofflimmern ohne Herzvitium hinweisen möchte. Ich bin auch nicht sicher, dass die Bedeutung einer Sekundärprophylaxe mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure wirklich allen bewusst ist, die für die langfristige Nachbehandlung von Infarktpatienten verantwortlich sind.

Die Industrie hat es in der Hand, uns nur die für ihre Produkte *günstigen Resultate* vorzuweisen. Viele Studien mit negativem Resultat werden gar nicht publiziert. Aber auch wenn widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht worden sind, ist es möglich, durch Wahl der «geeigneten» Daten einen gesicherten Nutzen vorzuspiegeln. So besteht z.B. unter Experten keine Einigkeit, ob Aciclovir (Zovirax®) eine postherpetische Neuralgie verhüten bzw. mildern könne; für die Herstellerfirma gibt es diesbezüglich offenbar kei-

ne Zweifel. Dass neuerdings eine sorgfältige Studie bei Alzheimer-Patienten keinerlei Nutzen von Co-Dergocrin (Hydergin®) finden konnte, wird die Herstellerfirma gewiss nicht besonders hervorstreichen. Seit Jahren ist auch bekannt, dass Nitroglycerin-Pflaster zur Toleranzentwicklung führen können – die Hersteller von Nitroderm-TTS® anerkennen dies erst seit 1990 (indem sie empfehlen, das Pflaster über Nacht zu entfernen).

Besonders wenig Publizität wünscht sich die Industrie, wenn es um schwerwiegende *Nebenwirkungen* ihrer Produkte geht. Nur allzu oft wird man noch daran erinnert, wie seinerzeit die Thalidomid-Katastrophe verniedlicht wurde: Zunächst wurde bestritten, dass das Medikament überhaupt als Ursache für das beobachtete Problem in Frage käme. Um die angebliche Unschädlichkeit zu untermauern, wurden dann auch medizinische Experten in den Zeugenstand gerufen. So wie damals lassen sich auch heute (zweifelhafte) Argumente finden, wenn es darum geht, Arzneimittel-Probleme als belanglos darzustellen. Dabei wäre es in diesen Fällen viel wichtiger, wiederholt und eindringlich auf ein mögliches Problem hinzuweisen, da vitale Interessen von kranken Mitmenschen auf dem Spiel stehen können.

Die Industrie lässt sich die Information, die sie uns zur Verfügung stellt, etwas kosten; daran besteht kein Zweifel. Immer grösser ist in den letzten Jahren das Heer der Ärztebesucher und -besucherinnen geworden, immer zahlreicher die Fachzeitschriften, die uns gratis und franko ins Haus kommen. Ich kann gar nicht alles aufzählen, was aus den Kassen der Industrie bezahlt wird: Broschüren und «hauseigene» Zeitschriften, Filme und Videobänder, Fortbildungsveranstaltungen aller Art, Übersetzungen von einschlägigen Arbeiten usw. Natürlich kann die Industrie nicht in allen diesen Fällen Einfluss auf den Gehalt der vermittelten Information nehmen. Meistens gelingt es aber, die für den Hersteller wichtigen Punkte an geeigneter Stelle anzubringen, z.B. mit Ausstellungen im Vorraum des Konferenzsaals. Auch angesehene Zeitschriften können der Versuchung nicht widerstehen, ihr Inserateinkommen zu sichern, indem sie Werbung «richtig» neben wissenschaftliche Information plazieren. (Eine lobenswerte Ausnahme ist das Arzneimittel-Kompendium, das zwar von der Industrie finanziert wird, aber nur offizielle Texte enthält.)

Eine eigene Umfrage hat mir bestätigt, was in verschiedenen Ländern festgestellt worden ist: Ärztinnen und Ärzte widmen im Durchschnitt wöchentlich zwei bis drei Stunden der Lektüre von Fachliteratur und/oder dem Gespräch mit «Abgesandten» der Pharmaindustrie. Damit ist offensichtlich, dass diesen beiden Formen der Informationsvermittlung in der Praxis die wichtigste Rolle zukommt. Es ist aber auch klar, dass diese Fortbildung ihren Preis hat: würde die gleiche Zeit für Sprechstunden oder Besuche verwendet, ergäben sich im Laufe eines Jahres einige tausend Franken Mehreinnahmen.

Natürlich meine ich nicht, wir sollten auf diese Fortbildung verzichten, im Gegenteil. Je mehr wir über therapeutische Fortschritte wissen, desto besser sind die Chancen, dass auch unsere Patientinnen und Patienten davon profitieren. Wenn wir aber so viel kostbare Zeit investieren, gilt es, *wählerisch zu sein*.

Es lohnt sich, eine kleine Zahl guter Fachzeitschriften zu lesen (und auch dafür zu bezahlen). Diese vermitteln Information «aus erster Hand» und bieten zudem Übersichten, die einer kritischen Beurteilung standhalten. Von den meisten Gratiszeitschriften kann dies nicht gesagt werden. Am besten ist es, *nutzlose Gratisliteratur ausdrücklich abzubestellen*. Wenn wir uns alle zu dieser Aktion entschliessen würden, könnte viel Glanzpapier gespart werden.

Noch wichtiger ist es, mit der Zeit, die wir im Gespräch mit Vertreterinnen und Vertretern der Industrie verbringen, haushälterisch umzugehen. Bei diesen Gelegenheiten wird längst nicht immer nützliche Information vermittelt. Solche Kontakte würden mit Vorteil *auf die Orientierung über (echt) neue Medikamente beschränkt*. Kolleginnen und Kollegen, die keine so strikte Regelung wünschen, empfehle ich, eine Personenkartei mit Kurznotizen über die geführten Gespräche einzurichten. So liesse sich vielleicht zumindest die lästige Erinnerungswerbung für Arzneimittel, die wir gar nicht verschreiben wollen, eliminieren.

Die Qualität der Arzneimittelinformation hängt von unseren Ansprüchen ab. Ich bin überzeugt, dass wir in diesem Sinne eine aktive Rolle übernehmen sollten und unsere tatsächlichen Informationsbedürfnisse auch der Industrie gegenüber geltend machen müssen.

Etzel Gysling

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121
Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Urs peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.