

Neues Depotneuroleptikum Zypadhera®

Prekäres Postinjektionssyndrom

Im Rahmen der Zulassungsstudien von Olanzapin (Zypadhera®) kam es nach der Injektion unter anderem wiederholt zu Fällen von Sedierung, Verwirrtheit oder Krampfanfällen. Die zuständigen Behörden haben reagiert und die Zulassung in Europa mit strengen Auflagen verknüpft.



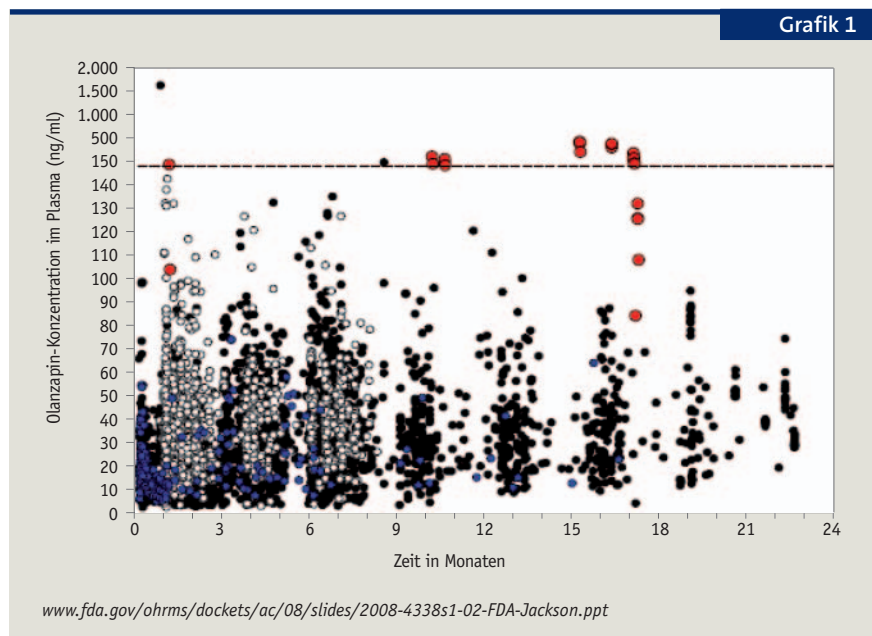
Nach Risperdal Consta® (Risperidon Mikrosphären, Depotformulierung von Risperidon) ist seit Ende März in Deutschland ein weiteres der nach 1975 entwickelten Antipsychotika als Depotformulierung erhältlich. Zypadhera® ist der Markenname für den Ester der Pamoasäure mit dem Benzodiazepin-Neuroleptikum Olanzapin (Olanzapin-Pamoat). Daneben gibt es sieben Depotwirkstoffe, die sich von älteren Antipsychotika ableiten: Flupentixoldecanoat, Fluphenazindecanoat, Fluspirilen, Haloperidoldecanoat, Perphenazinantat, Zuclopenthixolacetat, Zuclopenthixoldecanoat. Unter diesen Wirkstoffen traten häufig schwere extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) auf, sodass sich mit den neueren Präparaten die Hoffnung verband, besser verträgliche Depotantipsychotika in die Hand zu bekommen. Seit Einführung von Risperdal Consta® im August 2002 wird folglich darüber diskutiert, Depotantipsychotika für alle Schizophreniepatienten anzubieten statt sie wie früher nur zur Sicherstellung der Compliance, zur Erreichung gleichmäßiger Wirkstoffkonzentrationen sowie zur Vermeidung einer absichtlichen Überdosierung (im Rahmen eines Suizidversuchs) einzusetzen. So soll nun

- eine bessere Wirkung zu erzielen sein,
 - unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Rückfälle vermieden sowie
 - der Therapieerfolg gesichert werden.
- Doch von vielen Patienten wird die Umstellung auf ein Depot – abgeleitet aus der früheren Praxis – nach wie vor als Bevormundung oder sogar als Bestrafung empfunden.

Symptome wie nach Überdosierung

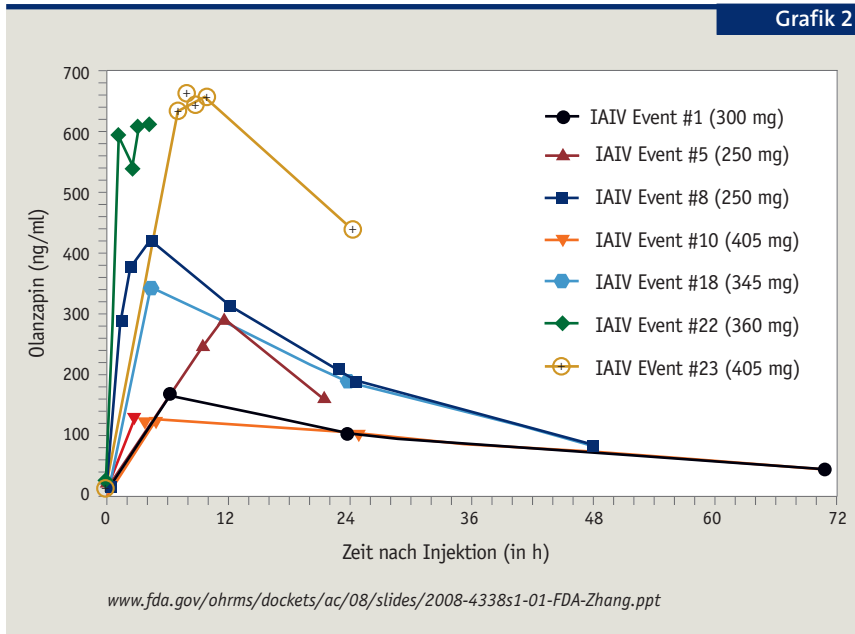
Die Food and Drug Administration (FDA; amerikanische Zulassungsbehörde), hat dem neuen Depotpräparat bislang die Zulassung verweigert. Hintergrund ist das „Postinjektionssyndrom“. Nach der Injektion wurden in den Zulassungsstudien bei 1,2% aller Patienten nach 0,07% aller Injektionen Symptome beobachtet, wie sie auch nach einer Olanzapin-Überdosierung beobachtet werden: Sedierung (von leichtem Schweregrad bis zum Koma), Verwirrtheit bis zum Delir, extrapyramidale Symptome, Schwäche, Schwin-

del und Krampfanfälle. Teilweise wurden dabei Olanzapin-Konzentrationen im Plasma bis zu 700 ng/ml (therapeutischer Referenzbereich 20–80 ng/ml, siehe Grafik 2) gemessen. Die Symptome traten in den meisten Fällen innerhalb der ersten drei Stunden nach Injektion auf, in einem Fall kam es aber erst über drei Stunden später zum Postinjektionssyndrom. Die Zeit bis zur vollständigen Erholung betrug bis zu 72 Stunden. Das Auftreten dieser Symptome war unabhängig von der Anwendungsdauer: Die Zwischenfälle traten sowohl nach der ersten als auch



Olanzapin-Konzentrationen im Plasma in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer. Rote Punkte: Blutabnahme während der übermäßigen Sedierung; blaue Punkte: Blutabnahme von Patienten mit übermäßiger Sedierung außerhalb dieser Zustände; weiße Punkte: orales Olanzapin; schwarze Punkte: Olanzapin-Depot

Grafik 2



Verlauf der Olanzapin-Konzentrationen im Plasma in den ersten 72 Stunden (drei Tagen) nach der Injektion bei Patienten mit übermäßiger Sedierung

nach jeder anderen durchgeführten Injektion (bis zu 40 sind bislang dokumentiert) über einen Zeitraum von neun bis 18 Monaten auf (siehe auch Grafik 1).

Das Auftreten dieser Komplikation konnte auch nicht durch entsprechendes Training der Ärzte und Pflegekräfte, welche die Injektionen vornahmen, verhindert werden. Vermutlich hängt sie mit einer Gefäßverletzung bei der Injektion zusammen, wodurch das Präparat direkt in die Blutbahn gelangt. Dort erfolgt im Gegensatz zum Muskel eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs Olanzapin.

Strenge Vorsichtsmaßnahmen

Die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency (EMA), hat ihre Zulassung von Zypadhera® deshalb mit strengen Sicherheitsauflagen verknüpft:

- Der Patient muss für mindestens drei Stunden nach der Injektion in einer medizinischen Einrichtung beobachtet werden.
- Das medizinische Fachpersonal muss vor Applikation sicherstellen, dass sich der Patient nicht alleine nach Hause begibt.
- Den restlichen Tag soll sich der Patient in der Nähe von Personen

aufhalten, die im Notfall Hilfe leisten können. Er darf weder ein Fahrzeug noch eine Maschine bedienen.

- Dem Patienten muss eine Patientenkarte mit einer Beschreibung des Postinjektionssyndroms und den deshalb nötigen Anwendungsbedingungen ausgehändigt werden.

Die Vorsichtsmaßnahmen, die laut EMA für den Gebrauch von Zypadhera® ergriffen werden müssen (Nachbeobachtungszeit), sind über die gesamte Behandlungsdauer fortzusetzen. Zusätzlich hat die EMA eine Sicherheitsanwendungsbeobachtung für Zypadhera® vorgegeben. Ziel ist es, Daten im Zusammenhang mit dem Postinjektionssyndrom zu sammeln, um Inzidenz, mögliche Risikofaktoren, klinisches Bild und klinischen Verlauf besser beurteilen zu können. Die FDA wartet die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung ab, bevor sie abschließend über die Zulassung von Zypadhera® in den Vereinigten Staaten entscheidet. □



Erratum

NEUROTRANSMITTER 7–8/2009, Seite 42

Im CME-Beitrag „Stationäre Therapie bei Essstörungen“ von C. Emmerling und U. Cuntz wurde die Lebenszeitprävalenz der Anorexia nervosa fälschlicherweise mit 0,53% angegeben. Richtig ist jedoch 0,5–3%. Wir bitten, den Fehler zu entschuldigen. red

Literatur

bei den Verfassern

Michael Hicks

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie

Klinik- und Poliklinik für Psychiatrie

Psychosomatik und Psychotherapie

der Universität Regensburg

Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de