

Jahrgang 24

Nummer 1/2002

<b>Apomorphin sublingual</b> (P. Ritzmann) .....	1
Apomorphin ist wie Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion geeignet, jedoch bisher nicht direkt mit diesem verglichen worden. Das neue Medikament verursacht oft Brechreiz und in seltenen Fällen Synkopen.	
<b>Eletriptan</b> (R. Suter) .....	3
Eletriptan wirkt bei Migräne eher besser als orales Sumatriptan. Höhere Eletriptan-Dosen verursachen allerdings auch mehr unerwünschte Wirkungen. CYP3A4-Hemmer wie z.B. Clarithromycin führen zu einem starken Anstieg der Eletriptanspiegel.	

## Synopsis

### Apomorphin sublingual

P. Ritzmann

Apomorphin in Form einer Sublingualtablette (Uprima®) ist neu zur Behandlung der erektilen Dysfunktion registriert worden.

#### Chemie/Pharmakologie

Apomorphin ist ein Derivat von Morphin und wurde bereits im 19. Jahrhundert als Medikament zur Induktion von Erbrechen bei Vergiftungen eingesetzt. Der zentral wirkende *Dopaminagonist* hat bis heute noch eine Bedeutung in der Behandlung des M. Parkinson, insbesondere bei akinetischen Krisen, schwerem «On-Off»-Phänomen, Dyskinesien oder neuropsychiatrischen Störungen unter Behandlung mit Levodopa (Madopar®, Sinemet®).<sup>1</sup> Ende der Siebzigerjahre des 20. Jahrhunderts wurde über Erektionen berichtet, die das Medikament bei Labortieren verursacht. Apomorphin ist in seiner Wirkung weniger selektiv als neuere Dopaminagonisten. Seine Affinität zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren ist höher als zu D<sub>1</sub>-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass die zentrale dopaminerge Stimulation die NO-vermittelte Relaxation der Muskulatur in den Schwellkörperarteriolen begünstigt und so die physiologische Reaktion auf sexuelle Reize verstärkt. Sildenafil (Viagra®) greift demgegenüber direkt an der glatten Muskelzelle an, wo es den Abbau der cGMP hemmt.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Apomorphin weist eine hohe präsystemische Metabolisierung auf. Für die Behandlung der erektilen Dysfunktion wurde deshalb eine Sublingualtablette entwickelt. Sublingual verabreicht werden Plasmaspitzen von Apomorphin innerhalb von durchschnittlich 45 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei sublingualer Verabreichung unter 20%. Die Plasma-Spitzen-

konzentrationen und die Bioverfügbarkeit variieren interindividuell erheblich. Die Elimination erfolgt rasch und überwiegend über Glukuronidierung und Sulfatierung in der Leber. Nach einmaliger Verabreichung beträgt die Eliminations-Halbwertszeit zwischen 3 und 4 Stunden. Etwa 10% einer Dosis werden über verschiedene Zytochrome zu Norapomorphin metabolisiert. In sehr hohen Konzentrationen kann eine Hemmung von einzelnen Zytochromen nachgewiesen werden.<sup>3</sup>

#### Klinische Studien

Der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA wurden vor zwei Jahren 4 placebokontrollierte klinische Studien vorgelegt. In diesen waren Männer untersucht worden, die in einer stabilen sexuellen Partnerschaft lebten. Eine *erektiler Dysfunktion* wurde so *definiert*, dass in den vorausgehenden 3 Monaten in weniger als 50% der Beischlafversuche die Erektion genügte, um den Beischlaf tatsächlich zu vollziehen. Eine Erektionsfähigkeit musste aber nachgewiesen sein. Ausgeschlossen wurden Männer nach einer radikalen Prostatektomie, mit Penisdeformitäten, mit neurologischen Grundliden, Hypogonadismus oder Hyperprolaktinämie. Knapp ein Drittel der Untersuchten litt an einer arteriellen Hypertonie und etwa ein Sechstel je an einer koronaren Herzkrankheit, einer Hyperlipidämie oder einem Diabetes mellitus. Als primärer Endpunkt wurde beurteilt, wie häufig die Behandelten eine für den Beischlaf genügende Erektion erreichten. Auch die Partnerin wurde nach der Erektion gefragt und beide, ob ein Beischlaf stattgefunden habe. Weiter mussten standardisierte Fragebogen zur Sexualfunktion und zur erektilen Funktion beantwortet werden.<sup>4</sup>

Ein Teil dieser Studien ist mittlerweile publiziert worden. So wurden in einer Doppelblindstudie 296 Männer untersucht. In einer ersten «Crossover»-Gruppe wurden 3 mg Apomorphin und Placebo über je 4 Wochen eingesetzt, in einer zweiten 3 mg und 4 mg Apomorphin. Vor der Behandlungsphase wurde eine Erektion mit genügender Penissteife in 22% der Versuche zum Beischlaf erreicht. Während den Behandlungsphasen stieg der Anteil nach 3 mg Apomorphin auf 47%, nach Placebo hingegen nur auf 32% (Unterschied statistisch signifikant).