

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

19. Dezember 2012

Jahrgang 34

Nummer 9/2012

Natrium-Oxybat (B. Holzer) 33

Das Natriumsalz der Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB) kann bei Narkolepsie/Kataplexie die Häufigkeit der Kataplexie-Attacken und die exzessive Tagesschläfrigkeit reduzieren. Ob aber die Substanz – die sich anderweitig durch ihr Missbrauch- und Vergiftungsrisiko auszeichnet – besser als andere sedierende Medikamente wirkt, ist nicht belegt.

Ticagrelor (E. Dalrio) 35

Ein weiterer Plättchenhemmer, der für die Behandlung von Personen mit einem akuten koronaren Syndrom angeboten wird. Obwohl damit in einer Studie gegenüber Clopidogrel eine statistisch überlegene Wirkung bei der Prävention bestimmter kardiovaskulärer Ereignisse erreicht wurde, überzeugt die neue Substanz bisher aus verschiedenen Gründen nicht.

Synopsis

Natrium-Oxybat

B. Holzer

Natrium-Oxybat (Xyrem®) ist zur Behandlung einer *Narkolepsie mit Kataplexie* zugelassen. Man schätzt, dass von 10'000 erwachsenen Europäern etwa 5 an einer Narkolepsie mit Kataplexie leiden. Die Erkrankung ist durch ein abnormes Schlafverhalten mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit, gestörtem (fragmentiertem) Nachtschlaf, Schlafstörungen, schlafbezogene Halluzinationen sowie die für die Erkrankung pathognomonische Kataplexie (durch Emotionen bedingter Tonusverlust der Muskulatur) charakterisiert.

Chemie/Pharmakologie

Natrium-Oxybat ist der internationale Wirkstoffname (INN) für das Natriumsalz der Gamma-Hydroxy-Buttersäure (Gammahydroxybutyrat, GHB). GHB kommt im Zentralnervensystem natürlich vor als Metabolit der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). GHB wirkt als Neurotransmitter und -modulator auf verschiedene Substanzen wie Dopamin, Serotonin, GABA oder endogene Opiode.

Die Substanz wirkt euphorisierend und sedativ, nicht unähnlich dem Alkohol, und wird entsprechend auch als Party-Droge eingenommen. GHB weist ein erhebliches Missbrauchs- und Vergiftungsrisiko auf. Die Substanz soll die natürliche Abfolge der Schlafphasen nicht beeinträchtigen; sie führt aber zu einer Zunahme des Tiefschlafs («slow wave sleep»). Es wird angenommen, dass seine Wirkung bei Narkolepsie in erster Linie auf der Verbesserung der Kontinuität des Schlafes beruht.¹

Pharmakokinetik

Natrium-Oxybat wird nach oraler Verabreichung rasch, jedoch unvollständig resorbiert. Die Resorption kann durch eine gleichzeitig eingenommene fetthaltige Mahlzeit verzögert werden. Die geringe Bioverfügbarkeit von 25% ist wahrscheinlich durch präsystemische Metabolisierung («first pass») bedingt. Die Wirkung setzt sehr rasch ein, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 25 bis 75 Minuten erreicht. Mit zunehmender Dosis steigt die Plasmakonzentration überproportional an. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 30 bis 60 Minuten. Die Elimination erfolgt vorwiegend durch Biotransformation zu Kohlensäure, die mit der Atmung eliminiert wird. Weniger als 5% der Substanz erscheinen unverändert im Urin.^{2,3}

Klinische Studien

Natrium-Oxybat wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien bei etwa 500 Personen mit Narkolepsie/Kataplexie geprüft.

In einer ersten, amerikanischen Studie wurden 102 Personen mit Narkolepsie/Kataplexie mit einer fixen Dosis von je 3, 6 oder 9 g Natrium-Oxybat pro Nacht sowie 34 weitere mit Placebo behandelt. Am Tag verabreichte Stimulantien wurden bei allen in unveränderter Dosis weiter gegeben. Als primärer Endpunkt war die *Abnahme der Kataplexie-Anfälle* definiert. Nach vier Wochen Behandlung konnte eine dosisabhängige Reduktion der Anfälle zwischen 49% und 69% festgestellt werden. Eine statistisch signifikante Reduktion der Anfälle und der exzessiven Tagesschläfrigkeit konnte jedoch im Vergleich zu Placebo nur mit einer Dosis von 9 g/Nacht erzielt werden.⁴ Die anschließende offene Weiterführung der Studie während 12 Monaten zeigte eine weitere Abnahme der Kataplexie-Anfälle.⁵ Nach einer mittleren Behandlungszeit von 21 Monaten wurde Natrium-Oxybat bei 29 von 55 Behandelten durch Placebo er-