

Jahrgang 36

Nummer 8/2014

**Nalmefen** (A. Röllin)..... 29

Nach Bedarf eingenommen, kann der Opioidantagonist Nalmefen bei alkoholabhängigen Personen zu einer Reduktion des Alkoholkonsums führen. Das Medikament bringt – wenn überhaupt – nur im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzeptes einen (bescheidenen) Nutzen.

**Lurasidon** (A. Frei)..... 31

Lurasidon, ein neues Neuroleptikum, kann zur Behandlung der Schizophrenie verwendet werden. Ob es andere Neuroleptika sinnvoll ersetzen kann, muss noch in weiteren Langzeitstudien geklärt werden.

## Synopsis

### Nalmefen

A. Röllin

Nalmefen (Selincro®) ist ein selektiver Modulator der Opioid-Rezeptoren, der zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Erwachsenen mit Alkoholabhängigkeit empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Nalmefen wirkt an den  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren als kompletter Antagonist und als partieller Agonist an den  $\kappa$ -Rezeptoren. Der genaue Wirkmechanismus bei Alkoholabhängigkeit ist nicht bekannt, doch die Substanz soll einen hemmenden Effekt auf das mesolimbische Belohnungssystem haben, das bei Alkoholabhängigkeit über positive Rückkoppelung verstärkend wirkt.

Im Vergleich zum chemisch verwandten Naltrexon (Naltrexin®) weist Nalmefen eine längere Halbwertszeit und eine deutlich längere Verweildauer an den Opioidrezeptoren auf. Während Naltrexon zur täglichen Einnahme und Rückfallprophylaxe nach einem kompletten Alkohol- oder Opiatentzug zugelassen ist, kann Nalmefen nach Bedarf und bei Personen, welche weiterhin Alkohol konsumieren, zur Verringerung der Trinkmenge eingesetzt werden.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird der maximale Plasmaspiegel nach ungefähr 1,5 Stunden erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 41% und kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme auf 53% erhöht werden. Nalmefen wird zum grössten Teil zum inaktiven Hauptmetaboliten Nalmefen-3-O-Glukuronid abgebaut. Dies geschieht ohne Beteiligung von Zytochromen – nur ein geringer Anteil wird über CYP3A4 in das ebenfalls inaktive Normalmefen umgewandelt. Die Abbauprodukte werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit wird auf 12,5 h geschätzt. Da die Substanz eine sehr starke Affinität zu den Opioidrezeptoren aufweist, sind nach 26

Stunden noch immer 83-100% der Opioidrezeptoren besetzt, was zu einer vergleichsweise langen Wirkungsdauer führt. Bei leichter oder mässiggradiger Leberfunktionsstörung werden 1,5- bis 2,9-mal höhere Plasmaspiegel als bei Gesunden erreicht.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

Der Opioidantagonist Nalmefen ist schon seit den 1970er-Jahren bekannt; die frühesten Studien zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit wurden in den 90er-Jahren durchgeführt. In den ersten, teilweise sehr kleinen Studien wurde es täglich, in ganz unterschiedlichen Dosen und mit ganz unterschiedlichen Endpunkten verabreicht. In Dosisfindungs-Studien konnte festgestellt werden, dass die ideale Tagesdosis bei 18 mg liegt. Während Nalmefen initial noch *jeden Tag* verabreicht wurde, hat man später die Einnahme *nach Bedarf* geprüft.<sup>1-3</sup>

In drei Phase-3-Studien wurde Nalmefen schliesslich in der Dosis und Anwendung untersucht, die jetzt empfohlen werden. In allen drei wurden dieselben zwei primären Endpunkte verwendet: Die Anzahl der *Tage mit übermässigem Alkoholkonsum* («heavy drinking days»; HDD), definiert als die Anzahl der Tage mit einem Alkoholkonsum von  $\geq 60$  g/d für Männer und  $\geq 40$  g/d für Frauen, sowie den *durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum* über 28 Tage, gemessen in g/l («total alcohol consumption»; TAC). Beides sind von den Behandelten retrospektiv selbst erfasste Surrogat-Endpunkte. Gemäss gewissen epidemiologischen Modellen soll eine Reduktion dieser Werte mit einer verminderten Morbidität und Mortalität bei Alkoholabhängigkeit einhergehen, trotzdem kann daraus nicht notwendigerweise auf einen klinisch relevanten Nutzen geschlossen werden.

In den beiden Studien *ESENSE I und II* wurde Nalmefen bei Bedarf (maximal 18mg pro Tag) während 6 Monaten mit *Placebo* verglichen. Beide Gruppen erhielten zusätzlich eine psychosoziale Begleitung in der Form einer klar definierten Kurzintervention. In *ESENSE I* (n=604) verringerten sich in der Nalmefen-Gruppe im Laufe der 6 Monate die HDD von 19 auf 7 Tage pro Monat und der TAC von 84 g/d auf 30 g/d. Allerdings reduzierten sich auch in der Placebogruppe die HDD von 20 auf 10 Tage pro Monat und der TAC von 85 g/d auf 43 g/d. Damit betrug der absolute Nutzen für Nalmefen nur