



Apomorphin

Ein schmaler Grad zwischen Lust und Frust!

>...|

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Die netten Scherze zu Viagra® (Sildenafil), über die wir in der Vergangenheit so herzlich lachen konnten, sind selten geworden. Inzwischen ist für die Mehrheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals aber auch für große Teile der Bevölkerung die Einsicht gewachsen, dass trotz aller hinter vorgehaltener Hand geflüsterter Unanständigkeiten, die erektile Dysfunktion ein eigenständiges und behandlungsbedürftiges Krankheitsbild darstellt, von dessen Behandlung nicht nur Männer, sondern auch deren Partnerinnen profitieren. So sind heute Patienten zum Alltag geworden, die in regelmäßigen Abständen von den Vorteilen einer oralen Behandlung ihrer Erkrankung Gebrauch machen, ob nun auf legale Weise bei Ihnen in der Apotheke, oder andernorts durch illegale Beschaffung. Nun überbringt uns ein Mailänder Professor der Universität Vita e Salute anlässlich einer Pressekonferenz von Takeda Pharma die plakative Botschaft: „Die Zulassung von Apomorphin ist eine

höchst interessante Neuigkeit für viele Männer und ihre Partnerinnen. Patienten haben nun erstmals eine echte Auswahl bei der Ersttherapie der erektilen Dysfunktion.“. In seinen weiteren Ausführungen betont er besonders den schnellen Wirkungseintritt als einen „bedeutsamen Schritt nach vorn.“ Was davon zu halten ist, soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

Aus alt mach neu

Es gibt sicher kaum jemand unter Ihnen, der Apomorphin nicht kennt, denn die stark emetisch wirksame Substanz ist schon lange als Therapeutikum für die Behandlung von Vergiftungen zugelassen. Erstmals synthetisiert wurde Apomorphin allerdings schon 1869 und weist damit ein fast biblisches Alter von 132 Jahren auf. Schon in den den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts kam Apomorphin als Emetikum und bei der Behandlung psychisch Kranker zur Anwendung. In den 70er Jahren gelang der Nachweis der Dopaminrezeptor-agonistischen Wirkung der Substanz. Heute wissen wir, dass die Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren in der Chemorezeptor Trigger Zone (CTZ) der Medulla oblongata (Area postrema) der emetischen Wirkung zugrunde liegt. Dementsprechend wirken Dopaminrezeptor-Antagonisten wie Metoclopramid antiemetisch. Neben der emetischen Wirkung löst Apomorphin auch eine hemmende Wirkung auf die Respiration aus und kann zu einer Senkung des Blutdrucks führen. Daher wird Apomorphin als Emetikum auch oft mit Norfenephrin (z.B. Novadral®) kombiniert und soll nur am liegenden Patienten angewendet werden. Weiterhin müssen Blutdruck und Puls kontinuierlich überwacht werden. Vorteil der Anwendung von Apomorphin ist der schnelle Wirkungseintritt von etwa 5 min nach intramuskulärer Gabe. Wegen des hohen „first-pass“-Effektes (>90%), ist die orale Gabe für die Therapie ungeeignet. Neu ist nun, dass Apomorphin (Ixiense®, Uprima®) auch die Symptomatik einer erektilen Dysfunktion bessern kann.



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

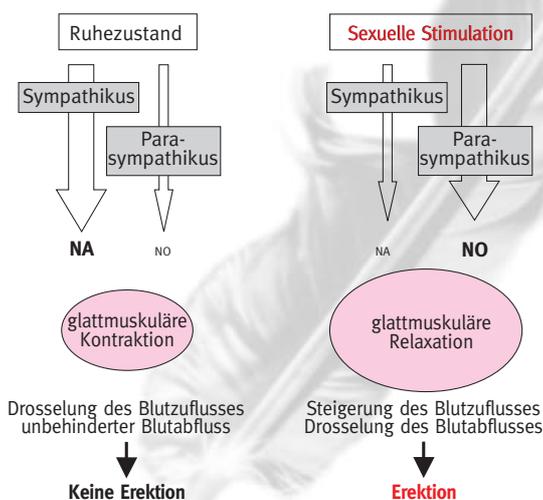


Abbildung 1: Wirkung der vegetativer Impulse auf die glatte Muskulatur des Schwellkörpers bei sexueller Stimulation (NO=Stickstoffmonoxid, NA=Noradrenalin, [aus Kojda, G; Pharmakologie/Toxikologie Systematisch, UNI MED Verlag Bremen, 2. Auflage 2001, im Druck])

Verstärkung neuronaler Impulse nach sexueller Stimulation

Wie bei Sildenafil kann auch bei Apomorphin nur eine Wirkung erwartet werden, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt, d.h. Apomorphin wirkt nicht aphrodisierend. Nach bisherigen Erkenntnissen sind eine Reihe verschiedener neuronaler Strukturen an den Impulsen beteiligt, die letztlich dazu führen, dass die glatte Muskulatur des Corpus cavernosum (Schwell-



körper) im Penis relaxiert und dessen Rigidität durch den Einstrom des Blutes ansteigt. Vereinfacht werden hierbei Impulse aus u.a. dem Mittelhirn und spezifischen Regionen des Hypothalamus über das Rückenmark in den Lenden- und Sakralwirbelbereich geleitet, von wo aus parasympathische Eingeweidenerven (Nn. erigentes) zur glatten Muskulatur des Schwellkörpers ziehen. Dort führt der parasympathische Stimulus zu einer Relaxation und damit zur Erektion. Dagegen lösen Impulse des sympathischen Nervensystems den umgekehrten Effekt aus (Abb. 1). Während Sildenafil die durch Stickstoffmonoxid (NO) modulierte Erregungsübertragung auf den glatten Muskel des Schwellkörpers potenziert, bewirkt Apomorphin eine zentral vermittelte Verstärkung der neuronalen Impulse bei sexueller Stimulation.

Künstliche versus unterstützte natürliche Erektion

Ganz wesentlich für die Wirkung beider Substanzen ist, dass die Muskulatur des Schwellkörpers noch auf einen entsprechenden Stimulus relaxieren kann. Dies lässt sich durch einen Schwellkörperinjektionstest überprüfen. Hierbei werden Pharmaka mit relaxierender Wirkung auf die glatte Muskulatur, wie Alprostadil oder Papaverin, in den Schwellkörper gespritzt. Kommt es zu einer Erektion, kann grundsätzlich von einer Funktionstüchtigkeit des Schwellkörpers ausgegangen werden. Diese Methode der Erzeugung einer künstlichen, d.h. auch ohne sexuelle Stimulation erreichbaren, Erektion wird unter dem Namen SKAT (Schwellkörperautoinjektionstherapie) ebenfalls zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Größtes Problem dabei ist die verständliche Abneigung der Patienten gegen die Applikationstechnik. Darüber hinaus treten unter anderem auch bindegewebeartige Veränderungen des Schwellkörpers auf. Die bisher verfügbaren oralen Therapeutika führen jedoch nur dann zu einer Erektion, wenn gleichzeitig eine sexuelle Stimulation vorliegt, d.h. sie unterstützen die natürlichen Mechanismen, die zur Erektion führen. Außerdem werden orale Therapien viel besser angenommen, auch wenn sie nicht bei allen Patienten wirksam sind. Ein Übersicht zeigt Tabelle 1.

Effektivität von sublingualem Apomorphin

Die Effektivität von sublingualem Apomorphin wurde in verschiedenen klinischen Studien geprüft. Dabei war die Substanz bei allen Schweregraden der erektilen Dysfunktion wirksamer als Placebo. Obwohl die angegebenen Erfolgsraten schwanken, kann davon ausgegangen werden, dass Apomorphin die Rate erfolgreich durchgeführten Geschlechtsverkehrs gegenüber Placebo (20-30 %) ungefähr verdoppelt. Somit kann erwartet werden, dass etwa jeder zweite Patient von der Apomorphintherapie profitiert. Ob Apomorphin nun wirklich die echte Auswahl ermöglicht, soll dahingestellt bleiben. Bislang existieren keine vergleichenden Untersuchungen zu Sildenafil und es ist auch nicht bekannt, ob Patienten, die auf Sildenafil nicht ansprechen, von Apomorphin profitieren. Angesichts der blutdrucksenkenden Effekte (s.u.) muss auch fraglich bleiben, ob allein die Tatsache, dass Apomorphin bei gleichzeitiger Gabe organischer Nitrate nicht kontraindiziert ist, einen wirklichen Vorteil darstellt, denn bislang ist über die Sicherheit von Apomorphin bei solchen Risikopatienten (Angina pec-

Tabelle 1: Pharmakologische Erektionshilfen (*=noch in klinischer Erprobung)

APPLIKATION	WIRKSTOFF	WIRKUNG
intracavernöse injektion	Papaverin	direkt glattmuskulär relaxierend
	Alprostadil (PGE ₁)	
transurethral (MUSE®)	Alprostadil	
oral	Sildenafil	indirekt glattmuskulär relaxierend
	Vardenafil*	(potenzieren NO-abhängige Signalübertragung auf glatten Muskel)
	IC351*	
sublingual	Apomorphin	indirekt glattmuskulär relaxierend (verstärkt neuronale Signale)

toris, Herzinsuffizienz) nur wenig bekannt. Der Hersteller warnt auch vor möglichen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Nitraten oder Antihypertensiva wegen der Möglichkeit verstärkter hypotensiver Reaktionen.

Risiken von sublingualem Apomorphin

Eine der häufigsten Nebenwirkungen der sublingualen Gabe von Apomorphin ist Übelkeit. Dies ist angesichts der emetischen Eigenschaften von Apomorphin nicht verwunderlich. Erstaunlich ist eher, dass die Häufigkeit dieser Nebenwirkung in der Fachinformation für eine 2-3 mg Dosierung mit „nur“ 7% angegeben wird. Die Übelkeit ist jedoch streng dosisabhängig und andere Quellen berichten über eine deutlich häufiger auftretende Übelkeit bei Dosierungen zwischen 2-6 % (arznei telegramm Jg. 32, Nr. 6, 2001). Angesichts der normalerweise verwendeten antiemetischen Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht, also etwa 7-10 mg pro Einzeldosis, besteht bei Apomorphin tatsächlich ein schmaler Grad zwischen Lust und Frust. Vorübergehende vasovagale Synkopen kommen seltener vor (ca. 1%) können aber wegen der Möglichkeit einer durch den Blutdruckabfall eintretenden Bewusstlosigkeit gefährlich werden. Auch diese Nebenwirkung überrascht nicht, denn parasympathische Impulse führen im Kreislaufsystem über verschiedene Mechanismen (Senkung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und vaskulärem Tonus) zu einer Verminderung des Blutdrucks. Auch andere Nebenwirkungen wie Schwindel, Schwitzen oder Müdigkeit beruhen wahrscheinlich auf der Verstärkung parasympathischer Impulse.

Tipps für den Patienten

Die Tabletten sollen nach der Einnahme eines kleinen Schluck Wassers unter die Zunge gelegt werden und dort bis zur vollständigen Auflösung (normalerweise nach 10 min), maximal jedoch 20 min, verbleiben. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 20 min nach der Applikation. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen sollte der Patient sexuell aktiv werden und mit dem Geschlechtsverkehr beginnen, wenn er sich dazu bereit fühlt. Wie der Patient seine Partnerin mit einer Tablette unter der Zunge küssen sollte, verrät der Hersteller nicht.

Herzlichst Ihr

