

2 Pharmakologie von Dexamphetamin

Andreas Meyer

Allgemeine Pharmakologie

Für Amphetamin sind aufgrund eines asymmetrischen C-Atoms 2 Stereoisomere darstellbar. Es werden ein (R)-(-)-Enantiomer und ein (S)-(+)-Enantiomer unterschieden, die physiologisch verschiedene Wirkungen aufweisen: Für D-Amphetamin (oder Dexamphetamin) wird im Vergleich zum reinen (S)-Enantiomer (L-Amphetamin) insbesondere eine etwa 3- bis 4-mal stärkere zentrale Wirkung beschrieben [1]. Auch wegen im Vergleich geringeren sympathomimetischen Wirkungen in der Peripherie wird in der Praxis gegebenenfalls Dexamphetamin, nicht jedoch das reine (S)-Enantiomer eingesetzt.

Dexamphetamin wird den Psychostimulanzien zugerechnet. Es handelt sich bei der Substanz um ein sympathomimetisches Amin mit zentral stimulierender und anorektischer Wirkung. Klinisch zeigen sich nach Einnahme von Dexamphetamin eine euphorisierende Wirkung, motorische Effekte sowie eine Steigerung des Antriebs [1].

Zulassungsstatus und Indikation

In Deutschland ist seit längerem ein racemisches Gemisch (D,L-Amphetaminsulfat) als Rohsubstanz verfügbar und per Betäubungsmittelrezept zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. D,L-Amphetaminsulfat ist nicht als Fertigpräparation erhältlich und in Apotheken in Saft- oder Kapselform nach BtM-Rezept eigens herzustellen. Im Juni 2011 wurde mit Dexamphetamin-[-hemisulfat] in Deutschland zudem erstmals ein Amphetamin als Fertigarzneimittel in Tablettenform zugelassen, das ebenfalls zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden kann. Zu dieser Substanz liegen nach der Markteinführung in Deutschland erste Erfahrungen aus der klinischen Anwendung vor (siehe Kapitel 3). Dies gilt noch in geringerem Umfang für Lisdexamphetamin, wel-

ches im März 2013 als weiteres Fertigarzneimittel verfügbar wurde.

Neben diesen Amphetaminzubereitungen wird z. B. in den USA in einer Tablettenformulierung ein weiteres Amphetaminpräparat klinisch genutzt. Dabei handelt es sich um eine Mischung aus 4 Amphetaminsalzen (Amphetamin-Aspartat, Amfetamin-Sulfat, Amphetamin-Saccharat sowie als aktive Komponente Dexamphetamin-Sulfat). In Deutschland ist dieses Präparat derzeit nicht zugelassen.

Deutschland: Medikament der ersten Wahl ist Methylphenidat

Eine Behandlung mit Dexamphetamin (sowie auch mit Lisdexamphetamin) ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren indiziert, wenn das klinische Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat unzureichend war. Die für beide Substanzen in Deutschland geltenden Zulassungsbedingungen sind vergleichbar mit den Empfehlungen z. B. des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE). Auch hier wird Dexamphetamin als Zweitlinienmedikamente bei therapieresistanter ADHS empfohlen (Attention deficit hyperactivity disorder – Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults (NICE° Clinical Guideline, 09/2008; last modified: 03/2013).

2.1 Pharmakodynamik

Psychostimulanzien, insbesondere Methylphenidat und Dexamphetamin, werden seit Jahrzehnten als häufigste medikamentöse Therapie zur Behandlung der ADHS eingesetzt [2]. Allgemein wird bei dieser Indikation ein Klasseneffekt der Stimulanzien genutzt, und zwar die Eigenschaft dieser Sub-

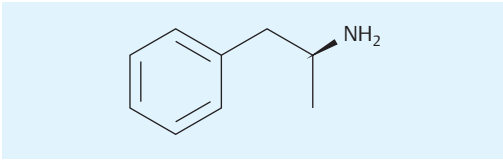


Abb. 2.1 Chemische Struktur von Dexamphetamin.

stanzen, die Verfügbarkeit von monoaminergen Neurotransmittern, insbesondere von Dopamin und von Noradrenalin, an Synapsen im ZNS zu modulieren [3,4,5]. Aufgrund präklinischer pharmakodynamischer Daten wird angenommen, dass sich für die eingesetzten Psychostimulanzien unterschiedliche molekulare Ansatzpunkte beschreiben lassen [6]. Auch für Amphetamin, das zu den am besten untersuchten Stimulanzien zählt [6], sind die der klinischen Wirksamkeit zugrunde liegenden Wirkmechanismen jedoch noch nicht vollständig bekannt (s. Wirkmechanismus) (Abb. 2.1).

2.2 Pharmakokinetik

Resorption

Dexamphetamin wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig über den Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Dexamphetamin wird mit >90% angegeben; die Bindung an Plasmaproteine ist gering und beträgt 12–15% [7]. Maximale Plasmaspiegel werden im Anschluss an die Einnahme einer Tablette Dexamphetamin (Attentin®) nach ca. 1,5 h erreicht (t_{\max}) [8]. Dabei wurden zu dieser Zeit maximale Blutplasmaspiegel von im Mittel 11,3 ng/ml gemessen (C_{\max}), wobei als Minimum Werte von 8,85 ng/ml und als Maximum Werte von 16,48 ng/ml bestimmt wurden [8]. Die Wirkdauer von Dexamphetamin-tabletten ist länger als die von Methylphenidat-tabletten. Sie ist abhängig vom umgebenden pH-Wert und liegt nach praktischen Erfahrungen bei maximal ca. 6 h [9].

Metabolisierung, Plasmahalbwertszeit und Elimination

Dexamphetamin wird überwiegend über die Niere eliminiert [10]. Im Mittel wird etwa die Hälfte einer eingenommenen Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die andere Hälfte wird zu verschiedenen Metaboliten abgebaut, u. a. zu Benzoesäure [11].

Ein weiterer Metabolisierungsweg, der über das hepatische Zytochrom-P450-System CYP2D6 vermittelt wird, verläuft vom Dexamphetamin über p-Hydroxyamphetamin zu p-Hydroxynorephedrin (Abb. 2.2). Obwohl p-Hydroxyamphetamin quantitativ nur schwach vertreten ist (ca. 5% der Gesamtdosis) kann dieser Metabolit aufgrund seiner Effekte als Noradrenalin-Analogon physiologisch relevante Effekte induzieren [12].

Die Halbwertszeit von Dexamphetamin wird in der Literatur z. B. mit 4–5 h [10] bzw. 6–8 h [14] angegeben. Andere Studien mit gesunden Probanden wiesen nach oraler Einnahme der Substanz eine Halbwertszeit von im Mittel 10 h nach (Minimum: 8,9 h, Maximum: 12,5 h). Hier ist zu berücksichtigen, dass die Elimination von Dexamphetamin einer starken pH-Abhängigkeit unterliegt. Bei alkalischen pH-Werten im Urin ist die direkte Ausscheidung gering, sodass 95% des Wirkstoffs und mehr metabolisiert werden. Dementsprechend kann bei alkalischen pH-Werten eine ca. 2- bis 3-fach längere Eliminationshalbwertszeit gemessen werden [9]. Unter diesen Bedingungen können sowohl eine Potenzierung des Wirkeffekts als auch eine Verlängerung der Wirkung resultieren.

Arzneimittelwechselwirkungen

Neben Wechselwirkungen mit alkalisierenden und ansäuernden Substanzen, die zu einer Modifikation von Aufnahme, Halbwertszeit und Elimination führen können (s. o. und Tab. 2.1), sind bei der Verordnung von Dexamphetamin weitere spezifische Interaktionen mit Arzneimitteln zu beachten [15]. Dabei ist insbesondere an Wirksubstanzen zu denken, die das hepatische CYP2D6-Enzymsystem hemmen, wie etwa selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sowie nicht selektive Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) [16]. Wegen des möglichen Auftretens einer

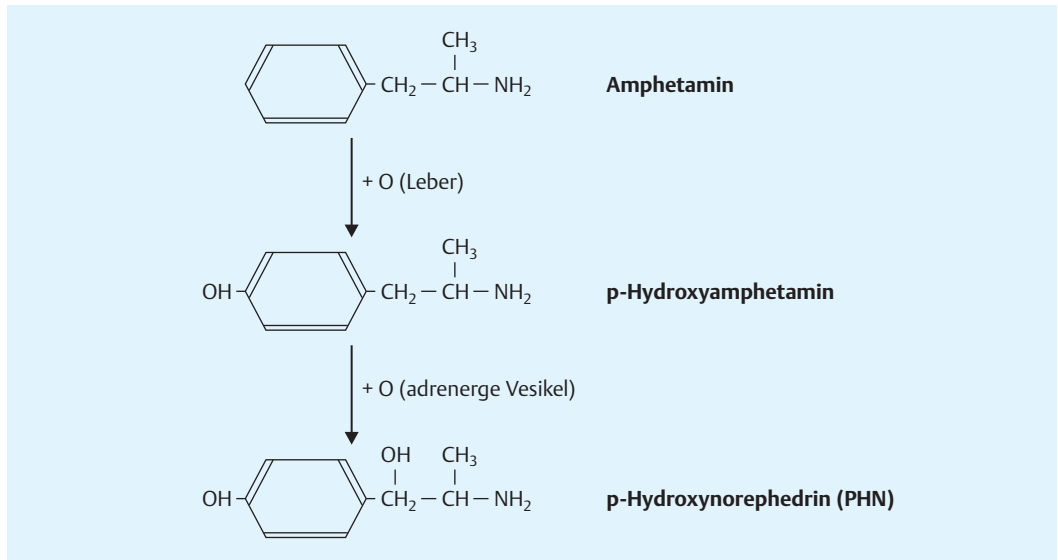


Abb. 2.2 Einer von mehreren postulierten Metabolisierungswegen von Amphetamin verläuft über hepatisches CYP2D6 (nach: Rangno R, Kaufmann J, Cavanaugh J, Island D, Watson J, Oates J. Effects of a false neurotransmitter, p-hydroxynorephedrine, on the function of adrenergic neurons in hypertensive patients. J Clin Invest 1973; 52: 952-960).

hypertensiven Krise ist Dexamphetamin (Attentin® 5 mg) kontraindiziert bei Patienten, die aktuell oder während der vorangegangenen 14 Tage mit einem nicht selektiven irreversiblen MAO-Hemmer behandelt wurde bzw. noch behandelt werden [8].

Mit Blick auf eine Gabe von Antidepressiva ist zudem zu berücksichtigen, dass die gleichzeitige Einnahme von trizyklischen Antidepressiva während einer Behandlung mit Dexamphetamin das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöhen kann [8].

Im Zusammenhang mit einer antihypertensiven Therapie ist zu beachten, dass Dexamphetamin die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten wie Guanethidin abschwächen kann. Die gleichzeitige Gabe von Dexamphetamin und Betablockern kann zu einer schweren Hypertonie führen, da deren Wirkung durch Dexamphetamin gehemmt werden kann [8].

Da es während einer Einnahme von Dexamphetamin zu einem Blutdruckanstieg kommen kann, sollte das Medikament in Verbindung mit Vasopressoren vorsichtig angewendet werden.

Tabelle 2.1 Pharmakokinetische Eigenschaften von Dexamphetamin.

- Dexamphetamin wird nach oraler Einnahme rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.
- Nach Einnahme einer Tablette Attentin (5 mg) wurden bei gesunden Probanden im Mittel nach 1,5 Stunden maximale Blutplasmaspiegel von 11,3 ng/ml erreicht (C_{max}) (Minimum: 8,85, Maximum: 16,48 ng/ml).
- Die Elimination erfolgte überwiegend renal als unverändertes Dexamphetamin sowie in Form hydroxylierter Metaboliten.
- **Cave:** Die Elimination von Dexamphetamin verläuft pH-Wert-abhängig und ist bei saurem Urin erhöht. Nach Einnahme hoher Dosen kann die Elimination über den Urin mehrere Tage dauern.
- Die Halbwertszeit lag im Mittel bei ca. zehn Stunden (Minimum 8,9 Stunden, Maximum 12,5 Stunden).

Referenz: Fachinformation Attentin®. Stand der Information: Juli 2011