

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Amitrip-  
tylin:  
SAROTEN  
(A, CH)

Tianeptin:  
STABLON  
(A)

## e a-t 2/2013

### CAVE: ▼TIANEPTIN (TIANEURAX) GEGEN DEPRESSION

Seit November 2012 ist mit ▼Tianeptin (TIANEURAX) ein weiteres trizyklisches Antidepressivum zur Behandlung der Depression im Handel.<sup>1</sup> Der Anbieter neuraxpharm bewirbt das verschreibungspflichtige Mittel wohl entgegen den Vorgaben des Heilmittelwerbegesetzes im Internet sogar bei Laien, und zwar mit der Erhöhung der Serotoninaufnahme als „einzigartigem“ Wirkprinzip sowie einem günstigen Verträglichkeitsprofil.<sup>2</sup> In Frankreich ist Tianeptin als STABLON bereits seit 1988 auf dem Markt. Im September 2012 wurde dort die Verordnung wegen Missbrauchsrisikos eingeschränkt.<sup>3</sup> Auch in Österreich ist es seit Jahren zugelassen.

**EIGENSCHAFTEN:** Der Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt.<sup>4</sup> Die vom Anbieter herausgestellte Erhöhung der Serotoninaufnahme ist inzwischen fraglich.<sup>5</sup> Tianeptin ist chemisch verwandt mit Amineptin (war hierzulande nie im Handel), einem 1999 wegen Arzneimittelmisbrauchs sowie Leberschäden und Akne in Frankreich aus dem Handel genommenen Antidepressivum,<sup>4</sup> das hierzulande als Betäubungsmittel eingestuft wird.<sup>6</sup>

<b>Dosierung</b>	3 x täglich 12,5 mg vor den Mahlzeiten, bei Niereninsuffizienz und Alter über 70 Jahre 2 x tgl.
<b>Bioverfügbarkeit</b>	99%
<b>Halbwertszeit</b>	2,5 bis 3 Stunden, Alter über 70 Jahre: 4 bis 9 Stunden, aktiver Metabolit: 7 bis 8 Stunden
<b>Verstoffwechselung</b>	Vorwiegend durch $\beta$ -Oxidation, nicht über CYP450
<b>Ausscheidung</b>	Metaboliten hauptsächlich mit dem Urin
<b>Wechselwirkungen</b>	Bei Kombination mit MAO-Hemmern (kontraindiziert) Risiko für Kreislaufkollaps, paroxysmale Hypertonie, Hyperthermie, Krämpfe und Tod; wirkt antagonistisch zu Mianserin (Tierver-such) <sup>1</sup>

**WIRKSAMKEIT:** Hierzulande erfolgte die Zulassung als so genannte „Dublette“ zu einem bereits 2011 zugelassenen, aber nie in den Handel gekommenen Präparat. Dessen Zulassung wiederum bezieht sich auf eine in Frankreich bestehende. Lediglich eine Bioäquivalenzstudie war erforderlich.<sup>7</sup> Per Datenbankrecherche finden wir nur einen innerhalb einer Übersicht referierten **plazebokontrollierten Vergleich** mit 242 Patienten, in dem Tianeptin in der zugelassenen Dosierung von dreimal täglich 12,5 mg geprüft wird. Ein Vorteil gegenüber dem Scheinmedikament lässt sich nicht erkennen.<sup>8</sup> In diversen vergleichenden Studien mit anderen Antidepressiva<sup>9,10</sup> finden wir keine hinreichenden Belege für eine bessere Wirksamkeit. Auf therapeutische Gleichwertigkeit kann hingegen aus dem Fehlen statistisch signifikanter Unterschiede nicht geschlossen werden: Aufgrund des hohen und variablen Placeboeffekts bei Depression lässt sich nach Einschätzung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA für alleinige Verumvergleiche ohne Placebogruppe keine Grenze festlegen, ab der eine relevant schlechtere Wirksamkeit ausgeschlossen werden kann.<sup>11</sup>

**SICHERHEIT:** Störwirkungen wie Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen, Albträume, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Darmträgheit, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen u.a. sind häufig.<sup>1</sup>

Aufgrund von 141 Berichten in Frankreich über Abhängigkeit und Missbrauch zwischen 1989 und 2004 wurden dort im Jahr 2007 Warnhinweise in die Fachinformation aufgenommen,<sup>12</sup> wie sie aktuell auch hierzulande zu finden sind: Die empfohlenen Dosierungen dürfen nicht überschritten werden, und bei zurückliegender Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um eine eigenmächtige Dosiserhöhung zu vermeiden.<sup>1</sup> Diese Hinweise blieben in Frankreich jedoch ohne Er-

folg: Zwischen 2006 und 2010 folgten weitere 45 Berichte. Betroffen sind überwiegend Frauen (61%) und unter 50-Jährige. Gleichzeitiger oder früherer Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch ist häufig.<sup>13</sup> Abhängigkeit und Missbrauch sollen laut französischer Ärztinformation vom Juli 2012 bei 1 von 1.000 Behandelten (0,1%) auftreten.<sup>14</sup> Anscheinend beruht diese Angabe auf einer Beobachtungsstudie, in der 4 von 3.803 Patienten, die Tianeptin dauerhaft einnehmen, hohe Dosierungen von im Mittel 540 mg täglich anwenden. Dosissteigerungen auf über das Doppelte der zugelassenen Tagesdosis werden dort sogar bei 2,4% der Anwender beobachtet.<sup>13</sup> Daher darf Tianeptin in Frankreich seit September 2012 nur noch für 28 Tage und wie ein Betäubungsmittel nur auf speziellen Rezepten verschrieben werden.<sup>3</sup> Bereits vor Jahren wurde die Verordnung des Mittels z.B. in Singapur und Bahrain wegen Missbrauchs eingeschränkt,<sup>15</sup> und in Georgien wurde 2011 die Zulassung zurückgenommen.<sup>13</sup> In der deutschen Fachinformation werden Arzneimittelmisbrauch und Abhängigkeit lediglich als selten (0,01% bis unter 0,1%) auftretend angegeben.<sup>1</sup> Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hält unter Berücksichtigung der „äußerst niedrigen Anzahl an Spontanmeldungen“ zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen zurzeit nicht für erforderlich.<sup>16</sup> Offenbar müssen die Erfahrungen, die in Frankreich mit Tianeptin gemacht wurden, erst hierzulande wiederholt werden, bevor unsere Arzneimittelbehörde tätig wird.

In der französischen Fachinformation werden Leberenzymanstieg und ungewöhnlich schwere Hepatitis, Akne, bullöse Hautreaktionen, extrapyramidale Beschwerden, unwillkürliche Bewegungen, Verwirrtheit, Halluzination und Hypo-natriämie als Störwirkungen gelistet,<sup>17</sup> nicht jedoch in der deutschen.<sup>1</sup>

**KOSTEN:** Dreimal täglich 12,5 mg Tianeptin (TIANEURAX) kosten pro Monat 50 € und damit das Dreifache eines preiswerten Amitriptylin-Generikums (z.B. AMITRIPTYLIN DURA RETARD: 16 € bei 2 x tgl. 75 mg).

TIANEPTIN IM KOSTENVERGLEICH (€)			Deutschland OP Mon.*	Österreich OP Mon.*
Tianeptin				
TIANEURAX	neuraxpharm	100 Tbl. zu 12,5 mg	55,04	49,54
STABLON	Servier	90 Drg. zu 12,5 mg		32,25 32,25
Amitriptylin				
AMITRIPT. DURA RET.	Mylan dura	100 Kps. zu 75 mg	27,27	16,36
SAROTEN RETARD	Lundbeck	100 Kps. zu 50 mg		20,55 18,50

\* bei täglich 37,5 mg Tianeptin bzw. 150 mg Amitriptylin (Listenpreise)

■ Mit ▼Tianeptin (TIANEURAX) wird jetzt in Deutschland ein trizyklisches Antidepressivum zur Behandlung der Depression angeboten, das beispielsweise in Frankreich bereits seit den 1980er Jahren im Handel ist.

■ Die Wirksamkeit erscheint uns nicht hinreichend belegt.

■ Abhängigkeit ist bei 1 von 1.000 Behandelten (0,1%) beschrieben. Deshalb gelten in Frankreich Einschränkungen für die Verordnung. Wir warnen vor der Anwendung.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- neuraxpharm: Fachinformation TIANEURAX, Stand Aug. 2012
- neuraxpharm: <http://www.tianeptin.de>
- ansm: Stablone, 24. Juli 2012; <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STABLON/%28language%29/fre-FR>
- afssaps: Commission nationale de pharmacovigilance, 27. März 2012 <http://ansm.sante.fr/content/download/40948/533189/version/2/file/commission-pv-compte-rendu-24012012.pdf>
- McEWEN, B.S. et al.: Mol. Psychiatry 2010; 15: 237-49
- BfArM: Nicht amtliche Übersicht über die dem BtMG unterstellten Stoffe, Stand 26. Okt. 2010; [https://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/DE/Bundesopiumstelle/BtM/rechtsgrund/BtM-Stoffe.xls;jsessionid=0E70719E394B16BF76A3CB29671484E9.1\\_cid322?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Bundesopiumstelle/BtM/rechtsgrund/BtM-Stoffe.xls;jsessionid=0E70719E394B16BF76A3CB29671484E9.1_cid322?__blob=publicationFile)
- BfArM: Schreiben vom 14. Dez. 2012
- GINESTET, D.: Eur. Neuropsychopharmacol. 1997; 7 (Suppl. 3): S341-5
- WAGSTAFF, A.J. et al.: CNS Drugs 2001; 15: 231-59
- M 10 KASPER, S., OLIÉ, J.P.: Eur. Psychiatry 2002; 17 (Suppl. 3): 331-40

- 11 EMA: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression, Stand 25. April 2002  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf)
- 12 Servier: Information für Fachkreise vom 16. Mai 2007  
[http://ansm.sante.fr/content/download/11976/143262/version/1/file/lp070502\\_pharma.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/11976/143262/version/1/file/lp070502_pharma.pdf)
- 13 afssaps: Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, 16. Juni 2011; <http://ansm.sante.fr/content/download/36591/479176/version/4/file/commissio-stup-compte-rendu210411.pdf>
- 14 Servier: Information für Fachkreise vom Juli 2012  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/930e1b4fb1b8daccec7e346e2e58494b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/930e1b4fb1b8daccec7e346e2e58494b.pdf)
- 15 United Nations: Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments, 12. Ausgabe, 2005  
<https://www.un.org/esa/coordination/CL12.pdf>
- 16 BfArM: Schreiben vom 20. Dez. 2012
- 17 Servier: Französische Fachinformation STABLON, Stand Aug. 2012  
[http://www.servier.fr/sites/default/files/RCP\\_STABLON.pdf](http://www.servier.fr/sites/default/files/RCP_STABLON.pdf)