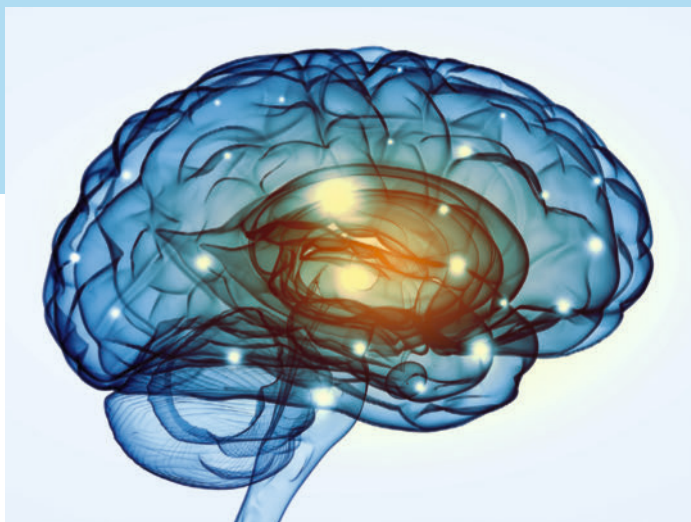


Fakten kompakt MILNAneuraX[®]

**Dualer Serotonin-Noradrenalin-Wieder-
aufnahmehemmer zur Behandlung von
Episoden einer Major Depression**



Copyright Georg Thieme Verlag KG 2019

Fakten kompakt MILNAneurax[®]

Fakten kompakt MILNAneurax[®] ist der Zeitschrift Nervenheilkunde beigelegt.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber-schaft der Nervenheilkunde.

Fakten kompakt MILNAneurax[®] entstand mit freundlicher Unterstützung der neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Langenfeld.

Für den Verlag

Joachim Ortleb

E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Herausgeber

Prof. Dr. med. Thomas C. Baghai, Regensburg

Redaktion

medizinwelten-services GmbH, Stuttgart

Fabian Kaiser

Anna Tobias

Vertrieb

Malik Zighmi

E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen

Titelbild

© Sergey Nivens/stock.adobe.com

© 2019 Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart

Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart

Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-298

www.thieme.de

Printed in Germany

AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

Copyright

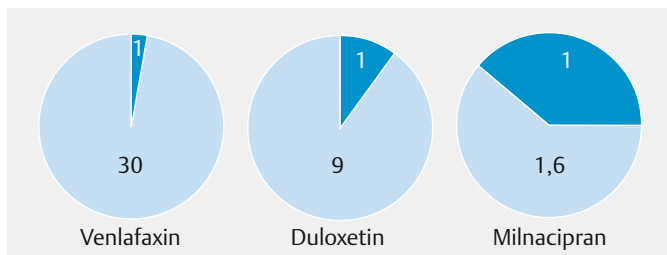
Fakten kompakt MILNAneurax[®] und alle enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Indikation

Milnacipran (MILNaneuraX®) wird schon seit vielen Jahren erfolgreich zur Behandlung depressiver Episoden und rezidivierender depressiver Störungen bei Erwachsenen eingesetzt. Daher liegen für Milnacipran umfangreiche Anwendungserfahrungen aus der klinischen Praxis vor. Seit August 2016 erweitert das Antidepressivum auch in Deutschland das breite Therapiespektrum in diesen Indikationen. Seine Zulassung hat mit Blick auf das außergewöhnliche pharmakologische Profil von Milnacipran einen Behandlungsweg eröffnet, der erstmals eine ausgewogene Inhibition der präsynaptischen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin ermöglicht [1]. Dadurch kann die Therapie möglicherweise für bestimmte Risikogruppen sicherer gestaltet werden.

Duale Wirkung von Beginn an

Milnacipran ist ein dualer, selektiv wirkender Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin (SNRI). Im Vergleich zu den beiden anderen in Deutschland zugelassenen Vertretern dieser Substanzklasse, Venlafaxin und Duloxetin, ist die noradrenerge Aktivität von Milnacipran deutlich stärker ausgeprägt (► **Abb. 1**) [2]. Milnacipran hemmt vom ersten Behandlungstag an sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch von Noradrenalin etwa gleich stark. Es wirkt daher sehr ausgewogen.



► **Abb. 1: SNRI-Wirkprofil im Vergleich**

Wirkverhältnis zwischen serotonerger (hellblau) und noradrenerger (dunkelblau) Aktivität von Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran (mod. nach [2]).

Eine Dysregulation der noradrenergen Signaltransduktion wird unter anderem mit einer verminderten Konzentrationsfähigkeit, einer psychomotorischen Hemmung sowie einem Gefühl von Energieverlust und chronischer Müdigkeit in Verbindung gebracht [3]. Für Patienten mit einem solchen noradrenergen Defizit und einer damit einhergehenden Begleitsymptomatik ist Milnacipran besonders gut geeignet.

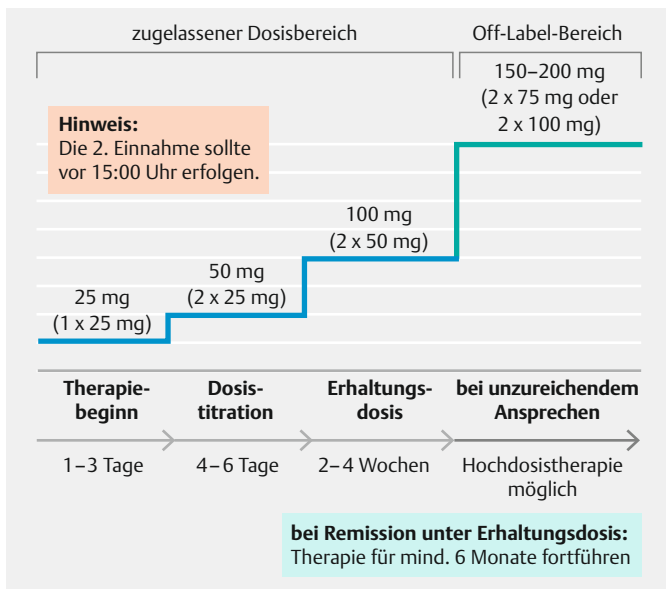
Milnacipran besitzt insbesondere im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva ein günstigeres Verträglichkeitsprofil, da die Substanz die Signaltransduktion weder über α_1 -Adrenorezeptoren und H₁-Rezeptoren noch über cholinerge oder dopaminerge Rezeptoren beeinflusst [1]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die durch Interaktionen mit diesen Rezeptorsystemen hervorgerufen werden, sind daher unter Milnacipran nicht zu erwarten. Daher treten zum Beispiel orthostatische Dysregulation mit reflektorischer Tachykardie (α_1), Sedierung und Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme (H₁), Obstipation, Mundtrockenheit, Sehstörungen (ACh) sowie Herzrhythmusstörungen wesentlich seltener auf [2, 4].

Anwendung

Die empfohlene Startdosis von Milnacipran (► **Abb. 2**) beträgt während der ersten 3 Behandlungstage 25 mg pro Tag. Ab dem 4. Tag sollte die Dosis auf 50 mg pro Tag auftitriert werden, verteilt auf 2 tägliche Gaben von jeweils 25 mg. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt ab der 2. Behandlungswoche 100 mg pro Tag, verteilt auf 2 Gaben von jeweils 50 mg. Um gastrointestinalen UAW vorzubeugen, sollte Milnacipran vorzugsweise mit den Mahlzeiten eingenommen werden [1].

Pharmakokinetik

Milnacipran wird größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden und besitzt keine klinisch relevanten aktiven Metaboliten (► **Tab. 1**). Die Halbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden. Wie bei allen Medikamenten, die überwiegend renal eliminiert werden, ist auch im Fall von Milnacipran



► **Abb. 2: Dosierempfehlungen für Milnacipran**

Modifiziert nach Experteninterview mit Prof. Dr. Siegfried Kasper.

bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** eine **Dosisanpassung** notwendig [1]:

Nierenfunktion	Dosisanpassung
Kreatinin-clearance ≥ 60 ml/min	täglich zwei 50-mg-Hartkapseln
Kreatinin-clearance 30–59 ml/min	täglich zwei 25-mg-Hartkapseln
Kreatinin-clearance 10–29 ml/min	täglich eine 25-mg-Hartkapsel

Kombination mit anderen Medikamenten

Milnacipran bietet gegenüber den meisten anderen Antidepressiva zwei entscheidende Vorteile [1]:

- 1. Bei **Leberfunktionsstörungen** ist aufgrund der geringen hepatischen Metabolisierung von Milnacipran **keine Dosisanpassung** erforderlich.
- 2. Bei Patienten, die mehrere Arzneimittel einnehmen, besteht **kein erhöhtes Risiko für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen**.

Für Patienten mit Begleiterkrankungen oder einer therapierefraktären Major Depression kann Milnacipran die antidepressive Therapie sicherer gestalten, da das Medikament nicht mit Enzymen aus der Cytochrom-P450-Familie interagiert [5] (► **Tab. 2**). Pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Antidepressiva oder mit Medikamenten, die zur Behandlung einer anderen Grunderkrankung eingesetzt werden, sind daher unter Milnacipran kaum zu erwarten.

Wichtig: Potenzielle Interaktionen, die mit der Wirkung von Milnacipran auf die noradrenerge und serotonerge Reizweiterleitung zusammenhängen, müssen weiterhin beachtet werden. Beispielsweise ist Milnacipran bei Patienten, die bereits mit einem irreversiblen Monoaminoxidasehemmer behandelt werden, kontraindiziert [1].

► **Tab. 1:** Wirkstoffprofil der SNRIs Milnacipran [1], Venlafaxin [6] und Duloxetin [7] im Vergleich

	Milnacipran	Venlafaxin	Duloxetin
Metabolisierung	keine klinisch relevanten Metaboliten	extensive Metabolisierung in der Leber	extensive Metabolisierung in der Leber
Elimination	> 90 % renal ausgeschieden	Metaboliten überwiegend renal ausgeschieden	Metaboliten überwiegend renal ausgeschieden
QT-Zeitverlängerung	kein erhöhtes Risiko	erhöhtes Risiko*	kein erhöhtes Risiko
Rezeptorprofile [2]	ausgeglichene serotonerge und noradrenerge Aktivität (Wirkverhältnis 1 : 1,6)	sehr geringe noradrenerge Aktivität; serotonerge Aktivität überwiegt stark (Wirkverhältnis 1 : 30)	geringe noradrenerge Aktivität; serotonerge Aktivität überwiegt (Wirkverhältnis 1 : 9)

*Siehe Venlafaxin-Fachinformation.

► **Tab. 2:** Interaktionskarte moderner Antidepressiva mit Enzymen des Cytochrom-P450-Systems (mod. nach [8]). × = Substrat; ↓ = Inhibitor; ↑ = Induktor; orange = klinisch relevant.

CYP450-Enzym	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4
Milnacipran						
Venlafaxin			×	×	×	×
Duloxetine	×				×	
Mirtazapin	×		×		×	×
Bupropion		×			↓	
Agomelatin	×		×	×		
Escitalopram				×	×	×
Fluoxetine	×	×		×	×	×
Fluvoxamin	×	×	×	×	×	×
Paroxetin		×			×	×
Sertralin	×	×	×	×	×	×
Citalopram				×	×	×
Vortioxetin		×			×	×
Tianeptin						
Moclobemid	×			×	×	
Reboxetin						×
Johanniskraut	×					×

Studienevidenz

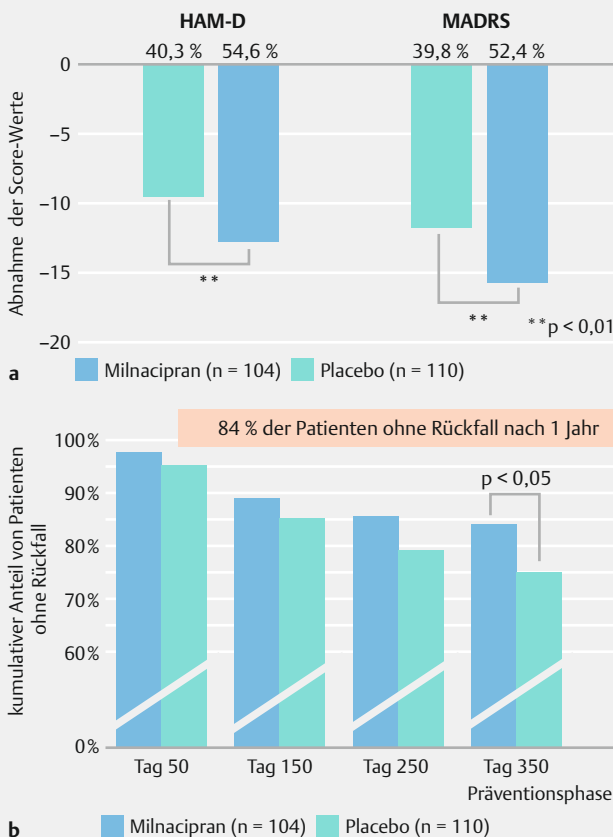
Für Milnacipran konnte in klinischen Studien sowohl in der Akutbehandlung [9] (► **Abb. 3a**) als auch in der Rezidivprophylaxe [10] (► **Abb. 3b**) einer Major Depression eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

In großen Metaanalysen [11] zeigte Milnacipran im Head-to-Head-Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRIs), anderen SNRIs und weiteren Antidepressiva meist eine vergleichbare Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit. In einzelnen randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Milnacipran mit trizyklischen Antidepressiva verglichen wurde, zeigte Milnacipran ein günstigeres Sicherheitsprofil [4, 12–16]. Darüber hinaus bietet Milnacipran nach der aktuellen Datenlage im Vergleich zu SSRIs und Venlafaxin Sicherheitsvorteile hinsichtlich des Risikos einer QT-Zeit-Verlängerung [17] und einer sexuellen Dysfunktion [18].

Absetzsymptome – Milnacipran versus Paroxetin

Eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie aus dem Jahr 2004 verglich Milnacipran und den SSRI Paroxetin im Kontext der ambulanten Behandlung von Patienten mit einer moderaten bis schweren Major Depression [19, 20]. Das Studienprotokoll sah ein Absetzen der Medikation entweder 6 oder 24 Wochen nach Therapiebeginn vor. Im Gegensatz zu dem in der klinischen Praxis üblichen Vorgehen wurden beide Medikamente nicht schrittweise ausgeschlichen. Die antidepressive Wirkung von Milnacipran (62,8% mit klinischem Ansprechen) und Paroxetin (64,9% mit klinischem Ansprechen) war in beiden Gruppen vergleichbar und beide Medikamente wurden gut vertragen [19].

In der mit Milnacipran behandelten Kohorte traten nach dem Absetzen am häufigsten Angstgefühle (9%) auf. Die mit Paroxetin behandelten Patienten berichteten dagegen nach dem Absetzen am häufigsten von Schwindel (12%), Angstzuständen (8%) und Nausea (5%). Absetzphänomene waren in der mit Milnacipran behandelten Kohorte sowohl qualitativ als auch quantitativ schwächer ausgeprägt als in der Paroxetinkohorte (► **Tab. 3**), obwohl Milnacipran im Vergleich zu Paroxetin eine deutlich



► **Abb. 3: Wirksamkeit von Milnacipran versus Placebo**

a) In der Akuttherapie der Major Depression. Modifiziert nach [9]. b) In der Rezidivprophylaxe (mod. nach [10]). HAM-D = Hamilton-Depressionsratingskala; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala.

kürzere Halbwertszeit (HWZ) aufweist und bei den meisten Präparaten eine kürzere HWZ mit verstärkten Absetzeffekten assoziiert ist. Die Autoren der Studie führten diese Beobachtung auf die ausbalancierte,

duale Wirkung von Milnacipran auf die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme zurück [19].

► **Tab. 3:** Absetzsymptomatik unter Milnacipran und Paroxetin (mod. nach [19]).

	Follow-up eine Woche nach 6-wöchiger Therapiephase (n = 90)		Follow-up eine Woche nach 24-wöchiger Therapiephase (n = 53)	
Medikament	Milnacipran (n = 46)	Paroxetin (n = 44)	Milnacipran (n = 20)	Paroxetin (n = 33)
Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung nach Absetzen	6 (13,0%)	14 (31,8%)	6 (30,0%)	10 (30,3%)
	p < 0,05		nicht signifikant	
Anzahl der Nebenwirkungen nach Absetzen (gesamt)	12	20	6	28

Head-to-Head-Studie: Milnacipran versus Venlafaxin

Eine 24-wöchige, randomisierte kontrollierte Studie von Olie et al. verglich die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Milnacipran und Venlafaxin bei 195 Patienten mit einer moderaten bis schweren Major Depression [21]. Beide Medikamente wurden nach einer 4-wöchigen Aufdosierungsphase in unterschiedlichen Dosierungen angewendet – bis zu einer Maximaldosis von 200 mg pro Tag [21].

Die depressive Symptomatik ging in beiden Studienarmen mit zunehmender Behandlungsdauer kontinuierlich zurück. Im Vergleich zur Baseline sank der MADRS-Score (MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala) bis zu Studienwoche 24 unter Milnacipran um 23,1 Punkte und unter Venlafaxin um 22,4 Punkte. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das klinische Ansprechen oder die Remissionsrate – sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patienten mit einer besonders schwer ausgeprägten Major Depression oder mit suizidalen Gedanken bei Studieneinschluss [21].

UAW traten in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf (72% der Patienten unter Milnacipran und 74% der Patienten unter Venlafaxin mit mindestens einer UAW). Diese wurden in beiden Gruppen überwiegend als mild oder moderat eingestuft. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen selten (bei 5 Patienten unter Milnacipran und bei 7 Patienten unter Venlafaxin) [21]. Am häufigsten wurden in beiden Gruppen gastrointestinale (Nausea, Obstipation, trockener Mund), neurologische (Schwindel, Kopfschmerz), kutane (Hyperhidrose) und kardiale (Palpitation) Beschwerden beobachtet. Skrotale Schmerzen und Dysurie traten nur unter Milnacipran auf. Dagegen berichteten ausschließlich Patienten in der Venlafaxingruppe von Orgasmusstörungen [21].

Die Autoren der Studie kamen daher zu dem Fazit, dass Milnacipran und Venlafaxin ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil besitzen [21].

Hepatotoxizität – Milnacipran versus andere Antidepressiva

Nahezu alle verfügbaren Antidepressiva können zu einer Schädigung der Leber führen [22]. Einige Psychopharmaka, wie Agomelatin oder Duloxetin, sind daher bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung kontraindiziert [23, 24]. Eine großangelegte Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 [25] untersuchte, ob die Therapie einer Major Depression mit SNRIs oder anderen Antidepressiva möglicherweise ein höheres Risiko für Lebertoxizitäten birgt als eine Behandlung mit SSRIs. Dazu wurden Real-Life-Daten von rund 5 Millionen gesetzlich versicherten Patienten in Frankreich (Alter ≥ 25 Jahre), die erstmals auf ein Antidepressivum eingestellt worden waren, prospektiv erhoben (► **Tab. 4**).

Insgesamt wurden im 6-monatigen Beobachtungszeitraum 382 schwerwiegende Leberkomplikationen dokumentiert. Unter Berücksichtigung der Verordnungsraten bestand unter den untersuchten SNRIs und den anderen Antidepressiva kein signifikant erhöhtes Risiko für Leberschäden im Vergleich zu SSRIs, wobei Milnacipran als einziges Antidepressivum

mit keinem einzigen Fall einer schweren Hepatotoxizität, die zu einer Hospitalisierung führte, assoziiert war [25].

► **Tab. 4:** Hospitalisierungen aufgrund von schwerwiegenden Leberschäden nach Therapiebeginn mit SSRIs und SNRIs in einer französischen Patientenpopulation (mod. nach [25]).

Antidepressivum	Behandelte Patienten	Leberereignisse	Adjustierte Inzidenz pro 100.000 Patientenjahre
SSRIs (gesamt)	3.543.599	258	19,2
Venlafaxin	436.155	36	22,2
Milnacipran	37.577	0	0,0
Duloxetin	247.250	12	12,6

Hyponatriämie – Milnacipran versus andere Antidepressiva

Neben der Hepatotoxizität zählt auch die Hyponatriämie zu den Nebenwirkungen, die im Rahmen einer antidepressiven Therapie auftreten können [26]. Das Risiko dafür variiert je nach Substanzklasse und Präparat erheblich [27]. Die Behandlung einer Major Depression stellt Ärzte damit insbesondere bei geriatrischen Patienten vor eine Herausforderung, da das Risiko für Störungen des Elektrolythaushalts mit dem Alter deutlich ansteigt [28].

Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die sich auf französische Pharmakovigilanzdaten stützt, verglich das Risiko einer Hyponatriämie unter verschiedenen Antidepressiva (► **Tab. 5**) [29]. Zwischen den Jahren 2004 und 2013 wurden 3.397 Hyponatriämien unter Behandlung mit den in Frankreich zugelassenen Antidepressiva dokumentiert. Nahezu alle untersuchten Antidepressiva gingen mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Hyponatriämie einher, mit Ausnahme von Milnacipran, Amoxapin, Dosulepin, Doxepin, Trimipramin und Iproniazid. In der Substanzklasse der SNRIs war Milnacipran das einzige Antidepressivum, das keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine Hyponatriämie zeigte [29]. Die vergleichsweise geringe

Fallzahl der mit Milnacipran behandelten Patienten könnte dieses Ergebnis allerdings mit beeinflusst haben.

► **Tab. 5:** Risiko einer Hyponatriämie unter den SNRIs Duloxetin, Venlafaxin und Milnacipran (mod. nach [29]).

	Patienten mit Hypo- natriämie, n	Patienten ohne Hypo- natriämie, n	Odds-Ratio (95%-KI)
Duloxetin, n = 826	55	771	5,4 (4,1–7,1) *
Venlafaxin, n = 2.508	167	2.341	5,5 (4,7–6,5) *
Milnacipran, n = 303	8	295	2,0 (1,0–4,1) **

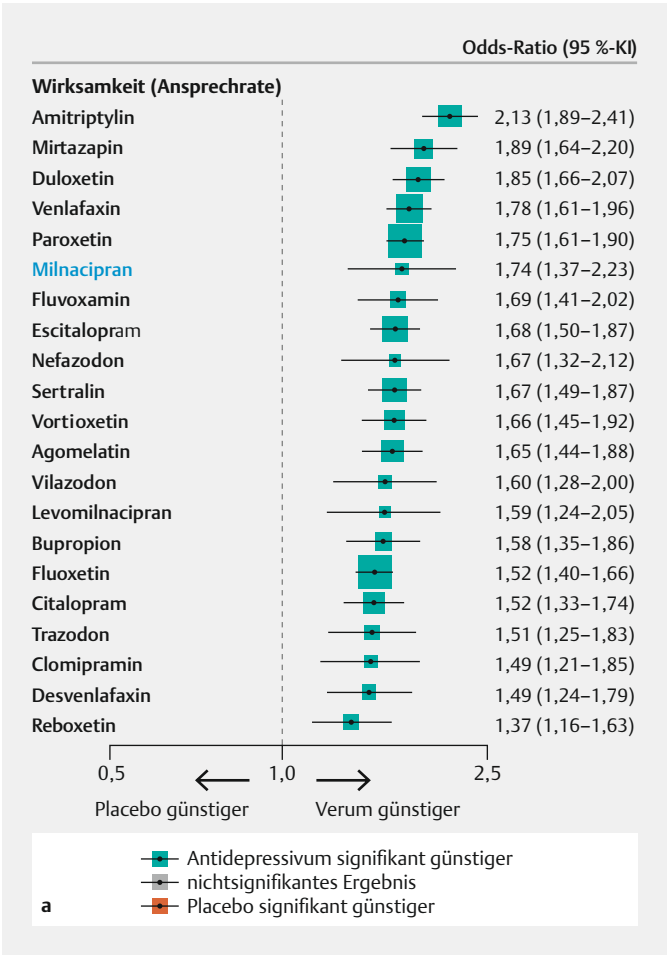
* Statistisch signifikant. ** Statistisch nicht signifikant. SNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; KI = Konfidenzintervall.

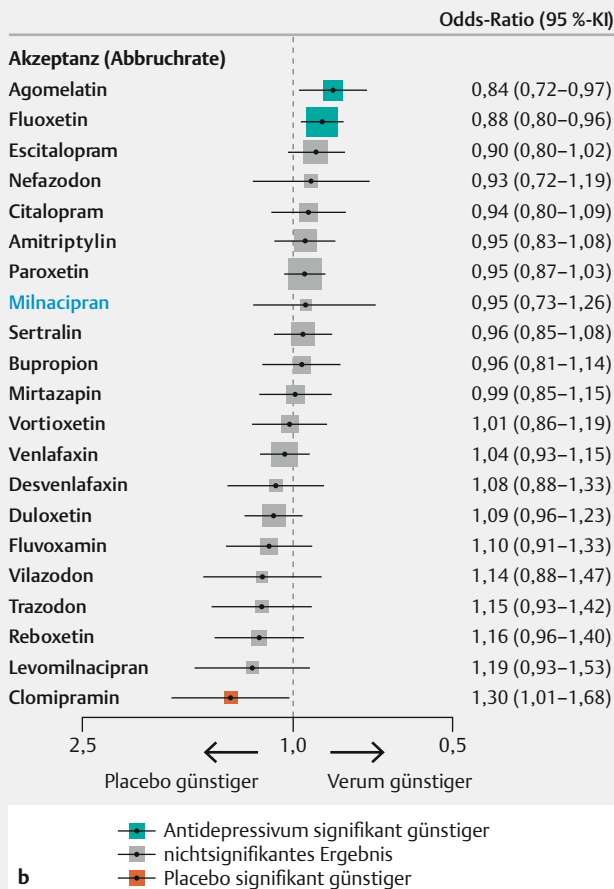
Metaanalyse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz

Eine große Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 bewertete 21 häufig eingesetzte Antidepressiva, die zur Behandlung einer Major Depression bei Erwachsenen indiziert sind, darunter auch Milnacipran [30]. Diese in der Fachzeitschrift *The Lancet* publizierte Arbeit berücksichtigte Ergebnisse aus 522 randomisierten, kontrollierten Studien, die zusammen mehr als 110.000 Patienten rekrutiert hatten. Die primären Endpunkte waren die **Wirksamkeit**, gemessen an der Ansprechrates der behandelten Patienten, und die **Akzeptanz**, gemessen an der Rate frühzeitiger Therapieabbrüche jeglicher Ursache (► **Abb. 4**). Sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderung der depressiven Symptomatik im Studienverlauf, die Remissionsrate und die Anzahl der Therapieabbrüche, die auf Nebenwirkungen zurückgeführt wurden [30].

Ergebnisse

Milnacipran führte im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger zu einem klinischen Ansprechen (Odds-Ratio 1,74; 95%-Konfidenzintervall 1,37–





► **Abb. 4: Metaanalyse von Cipriani et al. 2018**

a) Wirksamkeit (links) und b) Akzeptanz (rechts) verschiedener Antidepressiva. (mod. nach [30]). KI = Konfidenzintervall.

2,23), aber nicht signifikant häufiger zu einem Therapieabbruch jeglicher Ursache (Odds-Ratio 0,95; 95 %-Konfidenzintervall 0,73–1,26) [30].

Die Gegenüberstellung von Milnacipran und den übrigen Antidepressiva zeigte – mit Ausnahme des Head-to-Head-Vergleichs mit Clomipramin – keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des klinischen Ansprechens und der Rate an Therapieabbrüchen jeglicher Ursache. Clomipramin zeigte gegenüber Milnacipran im Trend eine bessere Wirksamkeit; der Evidenzgrad dieses Vergleichs wurde allerdings als niedrig eingestuft [30].

Im Vergleich mit der Referenzsubstanz Reboxetin zeigte Milnacipran als einziger SNRI eine signifikant niedrigere Rate an nebenwirkungsassoziierten Therapieabbrüchen (Odds-Ratio 0,40; 95 %-Konfidenzintervall 0,19–0,83) [30].

In einer Cochrane-Analyse von Nakagawa et al. [31] wurde Milnacipran unter Berücksichtigung von 16 randomisierten, kontrollierten Studien mit diversen Trizyklika, SSRIs, SNRIs und weiteren Antidepressiva hinsichtlich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit verglichen. Insgesamt wurden Daten von 2.277 erwachsenen Patienten mit einer Major Depression in dieser Metaanalyse berücksichtigt.

Auch in dieser Untersuchung wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und der Akzeptanz zwischen Milnacipran und den übrigen Antidepressiva beobachtet. Das Verträglichkeitsprofil von Milnacipran war insgesamt vergleichbar mit dem der anderen Antidepressiva. Im Direktvergleich mit trizyklischen Antidepressiva war die Therapie mit Milnacipran allerdings mit einer signifikant niedrigeren Rate an Therapieabbrüchen, die auf Nebenwirkungen zurückgeführt wurden, assoziiert (Odds-Ratio 0,55; 95 %-Konfidenzintervall 0,35–0,85) [31].

Patientengruppen im Fokus

Die besonderen pharmakologischen Eigenschaften von Milnacipran können möglicherweise einen Vorteil für die nachfolgend aufgeführten Patientengruppen bieten.

Geriatrische Patienten

Im fortgeschrittenen Alter sind viele Menschen auf die Einnahme mehrerer Medikamente angewiesen. Die Polypharmazie birgt jedoch grundsätzlich das Risiko für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen. Bei diesen Patienten kann Milnacipran die Therapie einer Major Depression sicherer gestalten, da die Substanz nicht mit CYP450-Isoenzymen interagiert, die bekanntlich an der Metabolisierung vieler Arzneimittel beteiligt sind. Darüber hinaus ist Milnacipran – im Gegensatz zu vielen anderen Antidepressiva – nicht mit einem erhöhten Risiko für kognitive Störungen [32] oder für eine Hyponatriämie assoziiert [29] und besitzt in therapeutischen Dosen keine sedierende Wirkung [33].

Patienten mit noradrenergem Defizit

Chronische Müdigkeit, eine psychomotorische Verlangsamung, kognitive Einschränkungen und ein Gefühl von Energieverlust werden mit einem noradrenergen Defizit in Verbindung gebracht [3]. Patienten mit einer Major Depression, die an einer entsprechenden Begleitsymptomatik leiden, bietet die Therapie mit Milnacipran aufgrund der ausgewogenen dualen Wirkkomponente einen Vorteil. Serotonergen und noradrenergen Defiziten kann man bereits vom ersten Behandlungstag an entgegenwirken.

Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen

Sexuelle Störungen können einerseits mit einer Depression vergesellschaftet sein, andererseits aber auch unmittelbar durch eine Therapie mit serotonerg wirkenden Antidepressiva ausgelöst oder verstärkt werden. Milnacipran führte in einer 12-wöchigen Open-Label-Studie [34]

und in einer 6-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie [20] nicht nur zu einer Linderung der depressiven Gesamtsymptomatik, sondern auch zu einer signifikanten Verbesserung der sexuellen Funktion [18]. Milnacipran scheint daher eine gute Therapieoption für Patienten zu sein, die sich ein erfülltes Sexualleben wünschen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Medikamente, die überwiegend über die Leber verstoffwechselt werden, sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion meist kontraindiziert oder nur in einer reduzierten Dosis anwendbar. Dass Milnacipran keinem klinisch relevanten hepatischen Metabolismus unterliegt und überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird [1], ist ein entscheidender Vorteil für Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Eine Dosisanpassung von Milnacipran ist bei diesen Patienten nicht erforderlich.

Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen metabolischen Risikofaktoren

Depressive Patienten mit Diabetes mellitus, die zusätzlich eine leitlinien-gerechte Therapie des Diabetes erhalten, können unter Milnacipran nicht nur einen Rückgang der depressiven Symptomatik, sondern auch eine Verbesserung von verschiedenen metabolischen Parametern erreichen. Darauf weist eine Studie mit insgesamt 135 Patienten, die an Diabetes und an einer komorbiden Depression litten und über 6 Monate unverblindet mit Milnacipran behandelt wurden, hin [35]. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten profitierten von einer signifikant optimierten HbA_{1c}-Kontrolle, einem niedrigeren Nüchtern-glukosespiegel und einem geringeren Body-Mass-Index. Jene Patienten, die eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik erreichten, profitierten zusätzlich von einem verbesserten Lipidstatus (► **Tab. 6**). Es wurde dagegen kein positiver (oder negativer) Effekt auf den Blutdruck beobachtet [35].

► **Tab. 6:** Verbesserung von metabolischen Parametern unter Milnacipran (mod. nach [35]).

Metabolischer Parameter	Bei Studienbeginn	Nach 6 Monaten	Δ (p-Wert)
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)	164	126	-38 (p < 0,001)
HbA _{1c} (%)	7,9	7,0	-0,9 (p < 0,001)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	31,2	30,0	-1,2 (p < 0,001)
Lipide (mg/dl)*:			
• Gesamtcholesterin	212	188	-24 (p < 0,001)
• LDL-Cholesterin	120	116	-4 (nicht signifikant)
• HDL-Cholesterin	51,4	52,7	+1,3 (nicht signifikant)
• Triglyzeride	180	153	-27 (p < 0,001)
LDL = Low-Density-Lipoprotein; HDL = High-Density-Lipoprotein. *n = 98 Patienten mit klinischem Ansprechen auf Milnacipran.			

Patienten mit kardiovaskulären Risiken

Für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen kann Milnacipran eine antidepressive Therapie möglicherweise sicherer gestalten, da die Substanz keinen signifikanten Effekt auf die kardiale Repolarisation hat [17]. Eine klinisch relevante Verlängerung des QT-Intervalls ist unter Milnacipran nicht zu erwarten [17]. Im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva geht Milnacipran darüber hinaus mit einem geringeren Risiko für eine orthostatische Dysregulation einher [32].

Patienten mit mangelnder Therapietreue

Für Patienten, die möglicherweise in der Vorgeschichte negative Erfahrungen mit anderen Antidepressiva gemacht haben und eine unzureichende Therapieadhärenz zeigen, ist Milnacipran ebenfalls gut geeignet. So besitzt Milnacipran insbesondere im Vergleich zu SSRIs ein geringeres Risiko für Absetzsymptome [36]. Darüber hinaus führt die Behandlung mit Milnacipran nicht zu einer Gewichtszunahme [37].

Praxistipps

Nach der Anamneseerhebung über Vorbehandlungen (Präparate, Dosierungen, Effektivität, UAW) sollte der Arzt einen individuellen Therapieversuch erarbeiten. Bei schweren oder erfolglos vorbehandelten Depressionen spricht die aktuelle Evidenzlage für den Einsatz von Präparaten mit einem dualen Wirkmechanismus. Aufgrund der guten Wirksamkeit und der besseren Verträglichkeit werden SNRIs, wie beispielsweise Milnacipran, meist den ebenfalls dual wirkenden trizyklischen Antidepressiva vorgezogen.

Umstellung und Kombinationstherapien

Die Umstellung erfolgt unter langsamem Ausschleichen der bisher eingesetzten Substanz bei gleichzeitigem Aufdosieren von Milnacipran („cross-tapering“). Grundsätzlich sollte die 2. tägliche Einnahme von Milnacipran aufgrund der antriebssteigernden Wirkung idealerweise vor 15:00 Uhr erfolgen, um Einschlafproblemen vorzubeugen.

Eine Kombinationstherapie sollte keine neuen pharmakodynamischen Risiken verursachen. So ist beispielsweise eine Kombination aus Milnacipran und Monoaminoxidasehemmern kontraindiziert. Ein Restrisiko für pharmakodynamische Wechselwirkungen lässt sich im Fall einer Kombinationstherapie jedoch nie vollständig ausschließen. Kombinationen von identischen Wirkprinzipien (zum Beispiel Milnacipran + anderer SNRI) werden nicht empfohlen. Eine gute Evidenz liegt nur für wenige Kombinationen vor (zum Beispiel für SNRI oder SSRI + NaSSA [noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; Mianserin/Mirtazapin]) [38].

Augmentationsstrategien

Falls mit der bisherigen Behandlung eine Teilbesserung bei guter Verträglichkeit erzielt werden konnte, ist die Einleitung einer Kombinationstherapie oder eine Augmentationsstrategie (zum Beispiel Milnacipran + Lithium oder atypisches Antipsychotikum) sinnvoller als eine Umstellung, um einen schnelleren Therapieerfolg zu erreichen.

Bei einer Lithiumaugmentation sollte nach einer Woche ein Lithiumplasmaspiegel von 0,6–0,8 mmol/l erreicht werden (in höherem Lebensalter 0,4 mmol/l) [39]. Bei Augmentation mit Quetiapin konnte eine gute Wirksamkeit bei einer täglichen Dosis zwischen 150 mg und 300 mg gezeigt werden [40]. Die Augmentation mit Aripiprazol zeigt im Dosisbereich von 5–15 mg gute Effekte [40]. Gute Belege für die Wirksamkeit als Augmentationsstrategie sind auch für andere atypische Antipsychotika zu finden. So wurde die Kombination von Milnacipran mit Risperidon [41] oder mit Olanzapin [42] zumindest in offenen Studien positiv bewertet.

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Nach der Umstellung und Aufdosierung auf die empfohlene therapeutische Tagesdosis von Milnacipran sind UAW und Therapieerfolg regelmäßig zu überprüfen. Meist lässt sich bereits in der ersten Behandlungswoche beurteilen, ob die neue Therapie gut verträglich ist. Milnacipran-induzierte Blutdruckerhöhungen werden meist nur bei einer Hochdosistherapie beobachtet. Dann sind eine Dosisreduktion, die Optimierung einer bestehenden antihypertensiven Medikation oder die Umstellung auf ein Antidepressivum ohne noradrenerge Wirkung erfolgversprechende Gegenmaßnahmen. Bei noradrenerg ausgelösten Miktionsstörungen durch Milnacipran kann neben der Dosisreduktion oder der Umstellung auch die Gabe des α_{1A} -Rezeptorenblockers Tamsulosin zur Miktionsförderung hilfreich sein. Bei gastrointestinalen UAW mit Übelkeit kann im Rahmen einer antidepressiven Kombinationstherapie mit Mirtazapin die zusätzliche antiemetische Wirkung dieser Substanz von Nutzen sein.

Frühestens nach der 2. Behandlungswoche kann der Therapieerfolg abgeschätzt werden. Das Ausmaß der klinischen Verbesserung sollte mithilfe von Ratingskalen wie HAM-D oder MADRS gemessen werden. Eine deutliche Reduktion der Symptomatik um mindestens 20 % ist der beste Prädiktor für ein weiteres vollständiges Therapieansprechen im Verlauf der folgenden 4–8 Wochen. In diesem Fall sollte die Therapie mit Milnacipran unverändert weitergeführt werden.

Fallbeispiele aus der Praxis

Fallbeispiel 1

Eine 38-jährige Krankenschwester leidet aktuell unter einer 2. und derzeit schweren Episode einer rezidivierenden depressiven Störung. Sie lebt getrennt und ist erstmals vor 6 Jahren erkrankt.

Die damalige mittelgradige depressive Episode führte bei schleichendem Beginn zu einer verspäteten Diagnose – 7 Monate nach Beginn der ersten Symptome. Nach einer ambulanten Anbehandlung und einer insgesamt 6-wöchigen Therapiephase mit einem SSRI (20 mg Paroxetin) kam es zu einer vollständigen Remission der Beschwerden. Die Medikation wurde gut vertragen. Bis auf leichte gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, kurzzeitige Diarrhö), die nach 2-wöchiger Behandlungszeit sistierten, und eine als nicht besonders störend erlebte Mundtrockenheit waren keine UAW zu verzeichnen.

Die Patientin konnte ihrem Beruf bereits 8 Wochen nach der Anbehandlung wieder nachgehen, wobei zunächst der Schichtdienst vermieden wurde. Eine begleitende Psychotherapie fand nicht statt. Nach 12-monatiger Erhaltungstherapie wurde diese *lege artis* langsam ausgeschlichen. Zu einem Rezidiv der depressiven Störung kam es zunächst nicht.

Psychosoziale Belastungen, die auf einen Konflikt mit dem Lebenspartner und die Vorbereitung der Ehescheidung zurückzuführen waren, begünstigten jedoch eine erneute Exazerbation der Erkrankung mit einer deutlich ausgeprägten depressiven Verstimmung, Anhedonie, Antriebsarmut, Insomnie, Appetitverlust sowie intermittierend auftretenden Suizidgedanken. Aufgrund der guten Vorerfahrungen wurde erneut eine Pharmakotherapie mit Paroxetin (zunächst 20 mg) begonnen. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis nach 4-wöchiger Behandlung auf 40 mg erhöht. **Cave:** Eine SSRI-Dosissteigerung bei fehlendem Ansprechen wird in den Leitlinien nicht empfohlen, weil es keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für die Effektivität dieses Vorgehens gibt.

Im Rahmen einer weiteren 3-wöchigen Behandlung kam es jedoch nicht zu einer Besserung, sondern zu einer Verstärkung der Suizidgedanken, sodass eine stationäre Behandlung veranlasst wurde. Da während der Paroxetintherapie eine Verschlechterung der Symptomatik bei belastenden anticholinergen UAW (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Obstipation) zu verzeichnen war, wurde mit der Patientin eine Umstellung auf Milnacipran vereinbart. Diese Entscheidung hatte das Ziel, mit dem dualen Wirkmechanismus des Präparats ein klinisches Ansprechen zu erreichen und störende UAW nach Möglichkeit zu vermeiden.

Die Umstellung wurde schrittweise durchgeführt. Die Paroxetindosis wurde zur Vermeidung von Absetzeffekten über eine Woche hinweg langsam reduziert und schließlich ganz abgesetzt. Milnacipran wurde im gleichen Zeitraum auf insgesamt 100 mg pro Tag aufdosiert. Zwei Wochen nach der Aufdosierung konnte eine leichtgradige Befundverbesserung erreicht werden. Diese setzte sich in den folgenden Wochen fort, sodass nach 8-wöchiger stationärer Behandlung mit begleitender supportiver Psychotherapie und weiteren Begleittherapien (Psychoedukation, Sporttherapie, Ergotherapie, Musiktherapie) eine nahezu vollständige Remission der Beschwerden zu verzeichnen war. Zur besseren Stabilisierung wurde bereits während des stationären Aufenthalts eine ambulante psychiatrische und psychotherapeutische Weiterbehandlung (kognitive Verhaltenstherapie, CBT) initiiert und eine unveränderte Fortführung der Pharmakotherapie auch nach der Entlassung vereinbart.

Die Patientin konnte ihre berufliche Tätigkeit 2 Wochen nach der Entlassung aus der Klinik wieder aufnehmen und war in der Lage, sich aktiv um die Stabilisierung ihres Privatlebens zu kümmern.

Fallbeispiel 2

Ein 50-jähriger verheirateter Landwirt befindet sich nach einem Suizidversuch mit trizyklischen Antidepressiva, Hypnotika und Alkohol auf freiwilliger Basis zur stationären Behandlung in einer psychiatrischen Universitätsklinik. Sein Krankheitsverlauf ist seit 18 Jahren von rezidivierenden

depressiven Phasen geprägt. Schwere und Grad der Therapieresistenz nahmen dabei im Verlauf zu. In der aktuellen Phase konnte seit 1,5 Jahren keine ausreichende Remission erreicht werden. Vorbehandlungen mit SSRIs, trizyklischen Antidepressiva und einem NaSSA waren weder als Monotherapie noch in Kombination erfolgreich. Eine Augmentationsstrategie mit Quetiapin konnte aufgrund steigender Transaminasen nicht fortgesetzt werden (GOT/AST und GPT/ALT überschritten mehr als das Doppelte des oberen Normwertes bei weiter steigender Tendenz). Unter Aripiprazol traten diese Komplikationen ebenfalls auf: Nach dem Suizidversuch kam es zu einem erneuten deutlichen Anstieg der Leberenzyme.

Nach einer kurzen Pause der Pharmakotherapie wurde der Patient auf eine Behandlung mit Milnacipran (zunächst 100 mg pro Tag) eingestellt, um eine effektive antidepressive Pharmakotherapie ohne Belastung der Leber zu initiieren. Zwei Wochen nach der stationären Aufnahme waren seine Suizidgedanken rückläufig. Das depressive Syndrom war jedoch ansonsten kaum verändert. Die Aufdosierung auf 200 mg pro Tag (off-label) wurde ohne wesentliche UAW gut vertragen. Es kam lediglich kurzzeitig zu leichten Schwierigkeiten bei der Miktion.

Da nach weiteren 2 Wochen nur eine Teilremission des depressiven Syndroms erreicht werden konnte, wurde der Patient über die Möglichkeit einer Lithiumaugmentation aufgeklärt. Er stimmte dieser Option zu und konnte nach einer einwöchigen Aufdosierungsphase auf 1.350 mg Lithiumcarbonat pro Tag bei einem Plasmaspiegel von 0,8 mmol/l eine weitere Befundverbesserung erleben. Nach 3-wöchigem Einsatz der Lithiumaugmentation war eine nahezu vollständige Remission der depressiven Störung erreicht. Eine ambulante psychotherapeutische Behandlung zur nachhaltigeren Stabilisierung wurde vielfach empfohlen. Dies lehnt der Patient jedoch bislang ab. Aufgrund des schwierigen Therapieverlaufs ist nun in Abstimmung mit dem Patienten eine mindestens 2-jährige pharmakologische Rezidivprophylaxe während der ambulanten Weiterbehandlung geplant.

Sicherheitshinweise

Kontraindikationen

Milnacipran ist in den folgenden Situationen kontraindiziert [1]:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Bestandteil der Formulierung (s. Abschnitt 6.1 der Fachinformation)
- als Kombinationstherapie mit irreversiblen MAO-Hemmern (MAO: Monoaminoxidase)
- während der Stillzeit, da Milnacipran in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht
- bei unkontrollierter Hypertonie sowie schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da Milnacipran den Blutdruck und/oder die Herzfrequenz erhöhen kann und bestehende Grunderkrankungen dadurch exazerbieren können

Besondere Warnhinweise

Patienten mit suizidalen Gedanken

Grundsätzlich sollten mit Milnacipran behandelte Patienten – insbesondere in den ersten Therapiewochen – sorgfältig überwacht werden, da depressive Erkrankungen mit suizidalen Gedanken einhergehen können. Das gilt insbesondere für Patienten, die im Rahmen der Anamnese ein erhöhtes Suizidrisiko zeigen beziehungsweise bereits in der Vorgeschichte einen Suizidversuch unternommen oder ein selbstschädigendes Verhalten gezeigt haben.

Patienten mit einer Niereninsuffizienz

Eine bestehende Nierenerkrankung kann die Eliminationshalbwertszeit von Milnacipran verlängern. In diesen Fällen ist in Abhängigkeit von der Kreatininclearance eine Dosisreduktion erforderlich [s. Kapitel Wirkstoffprofil].

Patienten mit einer gestörten Harnentleerung in der Vorgeschichte

Aufgrund der noradrenergen Wirkkomponente von Milnacipran sollten Patienten mit Prostatahyperplasie oder anderen urogenitalen Störungen hinsichtlich Miktionsstörungen überwacht werden.

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

Bei Patienten mit Hypertonie, kardialen Vorerkrankungen oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wird aufgrund der noradrenergen Aktivität von Milnacipran zu Therapiebeginn und nach einer Dosiserhöhung eine engmaschige Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks empfohlen.

Serotoninsyndrom

Wie bei allen Arzneimitteln, die eine serotonerge Aktivität besitzen, kann es auch unter Milnacipran zu einem potenziell lebensbedrohlichen Serotoninsyndrom kommen. Das Risiko ist zusätzlich erhöht, wenn Milnacipran in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln eingenommen wird (z.B. irreversible MAO-Hemmer, selektive MAO-A-Hemmer, Triptane, Johanniskraut, Pethidin, Tramadol und die meisten anderen Antidepressiva). Die Anwendung von Milnacipran zusammen mit Alpha- und Beta-Sympathomimetika (intramuskulär oder intravenös) und selektiven MAO-A-Hemmern wird nicht empfohlen [1].

Darüber hinaus ist Milnacipran auch bei den folgenden Patientengruppen mit Vorsicht anzuwenden (weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation) [1]:

- Patienten mit erhöhtem intraokularem Druck oder einem erhöhten Risiko für Engwinkelglaukome
- Patienten mit Epilepsie (akut oder in der Vorgeschichte)
- ältere Patienten und Patienten, die Diuretika einnehmen
- Patienten, die Gerinnungshemmer einnehmen oder Blutungsstörungen in der Vorgeschichte hatten

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen, die während der Behandlung depressiver Patienten mit Milnacipran auftreten können, manifestieren sich meist in den ersten beiden Behandlungswochen und klingen zusammen mit der Besserung der depressiven Episode ab. Eine Übersicht der Nebenwirkungen, die unter Milnacipran beobachtet worden sind, findet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation [1].

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte auf die Einnahme von Milnacipran verzichtet werden, da keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Milnacipran bei Schwangeren vorliegen [1].

Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung von Milnacipran sollte schnellstmöglich nach der Einnahme eine Magenspülung vorgenommen und Aktivkohle verabreicht werden. Übelkeit oder Erbrechen, übermäßiges Schwitzen, Verstopfung, Atembeschwerden oder eine Tachykardie können auf eine Überdosierung hinweisen. Patienten sollten nach einem solchen Verdachtsfall mindestens 24 Stunden lang medizinisch überwacht werden [1].

Absetzen

Das Risiko für Absetzsymptome nach der Beendigung der Therapie hängt unter anderem von der Dauer der Behandlung, der Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisverringerung von Milnacipran ab. Die Beendigung der Behandlung sollte – insbesondere nach einer längeren Therapiedauer – ausschleichend erfolgen, um Absetzsymptome zu vermeiden [1].

Literatur

- [1] MILNaneuraX® Fachinformation. Stand April 2016
- [2] Kasper S et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6: 23–31
- [3] Kasper S et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7: 21–27
- [4] Kasper S et al. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 35–39
- [5] Paris BL et al. Drug Metab Dispos 2009; 37: 2045–2054
- [6] Venlafaxin Fachinformation. Stand Dezember 2016
- [7] Duloxetine Fachinformation. Stand Dezember 2018
- [8] Springer-Verlag GmbH, Heidelberg. Arzneimittelinteraktionen in der Praxis (11.02.2019). Im Internet: <http://www.psiac.de>; Stand: 15.03.2019
- [9] Puech A et al. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 99–108
- [10] Rouillon F et al. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15: 133–140
- [11] Papakostas GI et al. Biol Psychiatry 2007; 62: 1217–1227
- [12] Clerc G. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 145–151
- [13] Leinonen E et al. Acta Psychiatr Scand 1997; 96: 497–504
- [14] Steen A et al. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 269–281
- [15] Lopez-Ibor JJ et al. Curr Med Res Opin 2004; 20: 855–860
- [16] Van Amerongen AP et al. J Affect Disord 2002; 72: 21–31
- [17] Periclou A et al. J Clin Pharmacol 2010; 50: 422–433
- [18] Baldwin D et al. Hum Psychopharmacol 2008; 23: 527–532
- [19] Vandel P et al. Hum Psychopharmacol 2004; 19: 585–586
- [20] Sechter D et al. J Affect Disord 2004; 83: 233–236
- [21] Olie JP et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6: 71–79
- [22] Voican CS et al. Am J Psychiatry 2014; 171: 404–415
- [23] Wernicke J et al. Curr Drug Saf 2008; 3: 132–142
- [24] Freiesleben SD et al. Mol Psychiatry 2015; 3: 4
- [25] Billioti de Gage S et al. CNS drugs 2018; 32: 673–684
- [26] Lien YH. Am J Med 2018; 131: 7–8
- [27] De Picker L et al. Psychosomatics 2014; 55: 536–547
- [28] Filippatos TD et al. Clin Interv Aging 2017; 12: 1957–1965
- [29] Rochoy M et al. Therapie 2018; 73: 389–398
- [30] Cipriani A et al. The Lancet 2018; 391: 1357–1366
- [31] Nakagawa A et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; Cd006529
- [32] Briley M. CNS Drug Rev 1998; 4: 137–148
- [33] Kirino E et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7: 723–728

- [34] Fleck M et al. Arch Clin Psychiatry 2009; 37: 241–245
- [35] Abrahamian H et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2012; 8: 355–360
- [36] Okada F. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3: 181–182
- [37] Arnold LM et al. Int J Gen Med 2012; 5: 879–887
- [38] Sartorius N et al. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10: 1–207
- [39] Malhi GS et al. J Affect Disord 2017; 217: 266–280
- [40] Zhou X et al. J Clin Psychiatry 2015; 76: e487–498
- [41] Tani K et al. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7: 55–58
- [42] Boku S et al. Hum Psychopharmacol 2011; 26: 237–241

Basistext

MILNaneuraX® 25 mg/50 mg Hartkapseln; **Wirkstoff:** Milnacipranhydrochlorid; **Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 25 mg/50 mg Milnacipranhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Das Arzneimittel darf in den folgenden Fällen unter keinen Umständen angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern, während der Stillzeit, bei unkontrollierter Hypertonie und bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankung, da diese Grunderkrankungen durch steigenden Blutdruck oder steigende Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Übelkeit; *Häufig:* Agitiertheit, Ängstlichkeit, Depression, Essstörungen, Schlafstörungen, suizidales Verhalten, Migräne, Tremor, Schwindel, Empfindungsstörungen, Schläfrigkeit, Tachykardie, Palpitationen, Hitzewallungen, Hypertonie, Verstopfung, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Pruritus, Hautausschlag, Hyperhidrose, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schwierigkeiten beim Harnlassen, häufiges Harnlassen, Ejakulationsstörungen, Erektionsstörung, Hodenschmerzen, Müdigkeit; *Gelegentlich:* Überempfindlichkeit, Hyperlipidämie, Gewichtsabnahme, Panikattacken, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manie, verminderte Libido, Alpträume, Suizidgedanken, Gedächtnisstörungen, Akathisie, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen, Synkope, trockene Augen, Augenschmerzen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Tinnitus, Schwindel, Herzrhythmusstörungen, Schenkelblock, Extrasystolen, Myokardinfarkt, Raynaud'sches Phänomen, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Husten, Dyspnoe, trockene Nase, Erkrankungen des Rachenraums, Kolitis, Gastritis, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Bauchbeschwerden, Bauchblähung, gastroduodenale Geschwüre, Hämorrhoiden, Stomatitis, erhöhte Leberwerte, Urtikaria, Dermatitis, Dermatose, Muskelrigidität, Myalgie, abnorme Urinfärbung, Harninkontinenz, Harnverhalten, Ausbleiben der Regelblutung, verstärkte Regelblutung, Menstruationsstörungen, intermenstruelle Uterusblutung, Prostataerkrankung, Fieber, Brustschmerz, Schüttelfrost, Unbehagen, Unwohlsein; *Selten:* anaphylaktischer Schock, inadäquate ADH-Sekretion, Realitätsverlust, abnormes Denken, psychotische Störungen, Schlaganfall, Dyskinesie, Parkinsonismus, Krampfanfälle, Angina Pectoris, Hepatitis, Leberzellschädigung, Lichtempfindlichkeitsreaktionen; *Nicht bekannt:* Ekchymose, Hautblutungen oder Schleimhautblutungen, Hyponatriämie, Aggression, Serotonin-Syndrom, Krampfanfälle, zytolytische Hepatitis, Stevens-Johnson-Syndrom. Über Fälle suizidalen Verhaltens und suizidaler Gedanken wurde während der Behandlung mit Milnacipran und unmittelbar nach Beendigung der Behandlung berichtet. Über einige Fälle von möglichen Absetzreaktionen wurde nach Beendigung der Behandlung mit Milnacipran berichtet. Einige andere Nebenwirkungen, die während der Post-Marketing-Beobachtung berichtet wurden und die mit der Erkrankung Depression in Zusammenhang gebracht werden: Aufhebung der psychomotorischen Inhibition mit Suizidrisiko, Stimmungsschwankungen mit manischen Episoden, Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten. Weitere Angaben siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.

Stand: April 2016. neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

