

leren Therapiedauer über 8 Jahre ein im Verlauf deutlicher Rückgang der Entzündungsaktivität von 1,2 Schüben pro Jahr vor Therapiebeginn auf weniger als 0,2 Schübe im 12. Therapiejahr und dies bei guter Verträglichkeit.

Quellen

Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden, Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koehler, Mainz, Fachpresse-Gespräch „Aktiv leben mit Multipler Sklerose“, veranstaltet von Sanofi-Aventis und TEVA, Bühl, 15. Juli 2006.

Ford CC, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate over a decade of continuous use in MS patients. Multiple Sclerosis 2006; 12:309–20.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Major Depression

Weniger sexuelle Dysfunktion bei der Therapie mit Duloxetin?

Patienten mit Major Depression, die mit Duloxetin behandelt wurden, zeigten keine Verschlechterung ihrer sexuellen Funktion im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe, während bei Patienten, die Escitalopram einnahmen, eine signifikant schlechtere sexuelle Funktion im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde. Die Ergebnisse dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie über insgesamt 8 Monate wurden auf einer Pressekonferenz der Firmen Lilly und Boehringer Ingelheim im Mai 2006 in Toronto vorgestellt.

Sexuelle Dysfunktion tritt sowohl häufig in Zusammenhang mit einer Depression an sich als auch als eine unerwünschte Wirkung einer antidepressiven Therapie auf. Bei der Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann beispielsweise bei bis zu 75 % der Behandelten eine sexuelle Dysfunktion auftreten. Dies trägt entscheidend dazu bei, dass die Therapietreue der Patienten abnimmt, wenn die antidepressive Therapie nicht sogar abgebrochen wird.

In einer multizentrisch, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten Studie wurde über einen Zeitraum von acht Monaten die Wirkung von zwei Arzneistoffen unterschiedlicher Antidepressiva-Klassen auf die sexuelle Funktion von Patienten mit Major Depression untersucht. Bei den beiden Arzneistoffen handelte es sich um den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin (Cymbalta®) und den SSRI Escitalopram.

In der initialen Behandlungsphase von acht Wochen erhielten die Patienten randomisiert im Verhältnis 2 : 2 : 1:

- Duloxetin (60 mg/d, n=273)
- Escitalopram (10 mg/d, n=274)
- Placebo (n=137)

In einer anschließenden sechsmonatigen Verlängerungsphase konnte die Do-

sis der Arzneistoffe nach vordefinierten Kriterien gesteigert werden (Duloxetin: von 60 auf 90 und 120 mg/d; Escitalopram: von 10 auf 20 mg/d). Patienten der Placebo-Gruppe konnten eine Verum-Behandlung erhalten. Einschlusskriterien für die Patienten war eine Major Depression entsprechend der DSM-IV-Kriterien (DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revision IV) sowie ein Wert von ≥ 15 auf der Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS) und ein

Wert ≥ 4 im klinischen Globalurteil der Schwere der Erkrankung (CGI-S = Clinical global impression – severity) bei den ersten beiden Studienvisiten.

Die sexuelle Funktion der Patienten wurde mit den beiden Fragebögen

- CSFQ (Changes in sexual functioning questionnaire, 14-item self-report) und
- Q-LES-Q-SF (Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire – short form)

sowie anhand von auftretenden sexuellen Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen aufgrund dieser Nebenwirkungen beurteilt.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten waren bis auf einen signifikanten Unterschied im Alter (mittleres Alter in der Duloxetin-Gruppe 41,1 Jahre vs. 43,3 Jahre in der Escitalopram-Gruppe, $p=0,036$) vergleichbar.

In der initialen achtwöchigen Behandlungsphase schnitten die Patienten der Escitalopram-Gruppe im CSFQ am schlechtesten ab (vs. Placebo $p \leq 0,01$) (Abb. 1). Zwischen der Behandlung mit

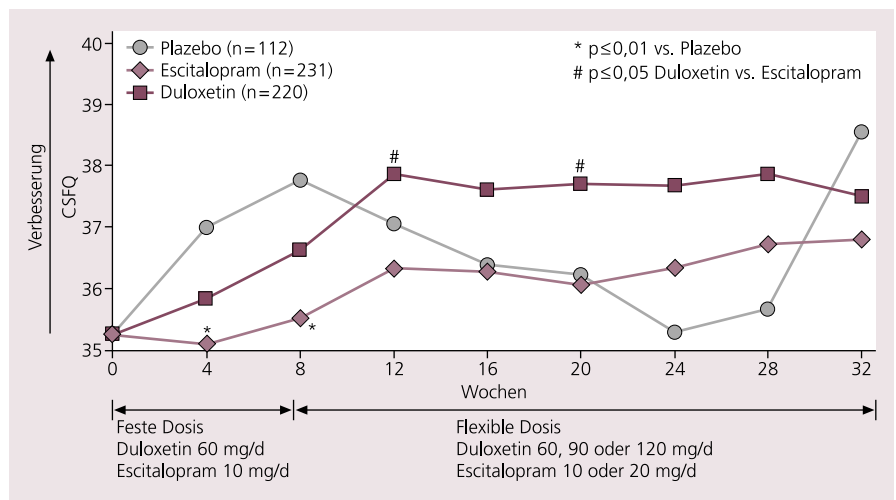


Abb. 1. Sexuelle Funktion von Patienten mit Major Depression, die mit Duloxetin, Escitalopram oder Placebo behandelt wurden: Veränderungen im CSFQ (Changes in sexual functioning questionnaire, 14-item self-report) (initiale Behandlung von acht Wochen, mögliche Verlängerung der Therapie über weitere sechs Monate) [nach Clayton et al]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Duloxetin und der Placebo-Gabe konnten über den gesamten Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede im CSFQ festgestellt werden. Bei Männern, nicht aber bei Frauen konnte zu diesem Zeitpunkt beim Vergleich der beiden Verum-Behandlungen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Duloxetin festgestellt werden ($p=0,019$).

In der anschließenden Verlängerungsphase zeigten Patienten, die Duloxetin einnahmen, zum Zeitpunkt 12 und 20 Wochen signifikant höhere CSFQ-Werte und damit eine signifikant bessere sexuelle Funktion als die Patienten der Escitalopram-Gruppe ($p \leq 0,05$). Zum Studienende nach acht Monaten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Im Fragebogen zur Lebensqualität (Q-LES-Q-SF) zeigten sich im Item „Zufriedenheit mit Sexualtrieb, Interesse und/oder Performance“ von Woche 12 bis Woche 28 signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Duloxetin und Escitalopram zugunsten von

Duloxetin ($p \leq 0,05$). Zum Studienende waren auch hier die Unterschiede nicht signifikant.

Bei den sexuellen Nebenwirkungen trat Anorgasmie signifikant häufiger bei Behandlung mit Duloxetin oder Escitalopram auf als bei Gabe von Placebo (4,8 % und 7,0 % vs. 0 %, $p < 0,05$). Therapieabbrüche waren in beiden Verum-Gruppen vergleichbar häufig.

Fazit

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Duloxetin bei Patienten mit Major Depression nicht zu einer Verschlechterung der sexuellen Funktion führt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. In der initialen Behandlungsphase war eine Verbesserung der sexuellen Funktion erkennbar. Dagegen zeigte sich bei Gabe von Escitalopram eine signifikant schlechtere sexuelle Funktion gegenüber Placebo.

Eine abschließende Bewertung der Wirkung beider Arzneistoffe auf die

sexuelle Funktion der Patienten ist aber mit diesen Ergebnissen nicht möglich: Zum Studienende waren keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen erkennbar. Limitierend für die Auswertung der Ergebnisse der Verum-Behandlung im Vergleich zur Gabe von Placebo war die geringe Patientenzahl in der Placebo-Gruppe: Nach acht Wochen verblieben 100 Patienten (Duloxetin, $n=195$; Escitalopram, $n=216$) und nach acht Monaten 15 Patienten in der Placebo-Gruppe (Duloxetin, $n=105$; Escitalopram, $n=124$).

Quelle

Michael Thase, MD, Pittsburgh, Anita Clayton, MD, Charlottesville, Joel Raskin, MD, Indianapolis. Pressekonferenz „Duloxetine data vs SSRIs: Efficacy and sexual functioning“, veranstaltet von Lilly und Boehringer Ingelheim, anlässlich der 159. Jahrestagung der American Psychiatric Association, Toronto, 23. Mai 2006.

Clayton AH, et al. Sexual functioning in long-term treatment of MDD: duloxetine, escitalopram, and placebo. 159th American Psychiatric Association annual meeting, Toronto: Abstract NR199.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Atypische Antipsychotika

Paliperidon bei Schizophrenie

Für das atypische Antipsychotikum Paliperidon in einer verzögert freisetzen- den Formulierung wurde die Zulassung in den USA und in der EU beantragt. Basis sind die Ergebnisse von drei klinischen Studien mit über 1600 Patienten.

Zur Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie ist eine langfristige neuroleptische Pharmakotherapie erforderlich. Gerade wegen der langfristigen Behandlungsbedürftigkeit und im Interesse der Patientencompliance sollte das gewählte Antipsychotikum möglichst gut verträglich sein. Es gibt Hinweise, dass das Risiko für *extrapyramidal-motorische Störungen* (EPS) mit den *Plasmaspitzen- spiegeln* von Antipsychotika korreliert; ein wenig schwankender Plasmaspiegel sollte deshalb mit einem geringeren EPS-Risiko einhergehen. Das war ein Grund dafür, das atypische Antipsychotikum *Paliperidon* als *verzögert freiset- zende Formulierung* zu entwickeln (Pa-

liperidon ER [extended release]). Die langsame, gleichmäßige Wirkstofffrei- setzung wird mit dem OROS[®] (Osmotic-controlled release oral-delivery system) erreicht. Dabei ist der Wirkstoff zusammen mit einem Quell-Kompartiment von einer semipermeablen Membran umgeben, die zwei Laser-ge- drillte Poren enthält. Durch eindringen- des Wasser wird der Wirkstoff gelöst und infolge der Ausdehnung des Quell- Kompartiments kontinuierlich durch die Poren freigesetzt.

Paliperidon

Paliperidon (Abb. 1) ist der aktive Me- tabolit von Risperidon (9-Hydroxyrispe-

ridon). Wie dieses hat es hohe Affinität zu Dopamin-D₂-Rezeptoren und Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren sowie Affinität zu alpha₁- und alpha₂-adrenergen Re- zeptoren, bindet schwach an histaminer- ge und praktisch nicht an muscarinerge Rezeptoren.

Bei Verabreichung als OROS[®] wird der Plasmaspitzenpiegel nach 22 bis 24 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwerts- zeit beträgt ungefähr 24 Stunden. Bei einmal täglicher Gabe besteht dementsprechend nach 4 bis 5 Tagen ein Steady State. Wegen der langsamen Anflutung ist keine einschleichende Dosierung er- forderlich.

Paliperidon ist aufgrund der 9-Hydroxy- gruppe hydrophiler als Risperidon und

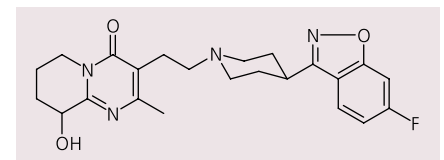


Abb. 1. Paliperidon