

Tab. 1. Inhibitoreigenschaften neuerer Antidepressiva [nach C. Hiemke 2003]

INN	Inhibierte Enzyme
Citalopram Escitalopram	Keine klinisch relevante Inhibition
Sertralin	CYP2B6, 2C19, 2D6, UGT1A4
Venlafaxin	Nicht relevant
Reboxetin	Nicht relevant
Mirtazapin	Nicht relevant
Moclobemid	CYP1A2, 2C19, 2D6
Duloxetin	2D6 („moderat“)
Paroxetin	CYP2D6
Fluvoxamin	CYP1A2, 2C19
Fluoxetin	CYP2D6, 3A4, 2C19

depressiva wie der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin (Trevilor®) scheinen kein klinisch relevantes Interaktionspotenzial zu haben. Unter den neueren Antidepressiva gibt es aber starke Inhibitoren verschiedener Enzyme des *Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystems* (Tab. 1). Die SSRI Fluvoxamin, Paroxe-

tin und Fluoxetin sollten in der Gerontopsychiatrie nicht eingesetzt werden, da sie sehr starke Inhibitoren wichtiger CYP-Enzyme sind. Bei Fluoxetin sind wegen der langen Halbwertszeit auch nach Absetzen noch mehrere Wochen lang die Hemmeffekte nachweisbar. Bei gleichzeitiger Gabe beispielsweise von Duloxetin, das das Enzym CYP2D6 inhibiert, und den lipophilen Betablockern Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Carvedilol und Bisoprolol verdoppelt sich die Konzentration der Herzmedikamente und die Dosis muss angepasst werden.

Bei Medikamenten, die eine noch geringere therapeutische Breite haben, wie Lithiumsalze oder Antikoagulantien, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Johanniskrautextrakt (Hyperforin) ist dagegen ein umfassender Induktor des CYP-Enzymsystems und erniedrigt die Spiegel vieler wichtiger Medikamente, unter anderem auch

die des bei älteren Menschen häufig eingesetzten Phenprocoumons.

Auch das *Rauchen* hat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Antidepressiva: Die freigesetzten Benzopyrene induzieren vor allem das Isoenzym CYP1A2, was relevant für Substanzen wie Duloxetin, Clozapin, Olanzapin und Theophyllin ist. Bei Rauch-Stopp kann es deshalb zu Nebenwirkungen kommen, da sich die Medikamenten-Spiegel erhöhen. Auch der Polymorphismus der CYP2D6-Gensequenz – 5 bis 10% der Bevölkerung sind so genannte schlechte Metabolisierer – kann für erhöhte Spiegel von Antidepressiva und damit einhergehenden Nebenwirkungen verantwortlich sein.

Quelle

Dr. Gerhard Roth, Ostfildern, Dr. Gabriel Eckermann, Kaufbeuren; Pressekonferenz „Depressionen – Neues Wissen für die Therapie“, veranstaltet von der Firma Wyeth-Pharma, Hamburg, 24. Februar 2006.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Major Depression

Duloxetin versus SSRI

Patienten mit Major Depression scheinen von einer Therapie mit Duloxetin mehr zu profitieren als von der Behandlung mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram: Die Schwere der Erkrankung, gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-17) konnte entsprechend der Analyse gepoolter Studiendaten mit einer Duloxetin-Therapie deutlicher reduziert werden. Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse wurden auf einer Pressekonferenz der Firmen Lilly und Boehringer Ingelheim im Mai 2006 in Toronto vorgestellt.

Eine Major Depression kann sich sowohl in emotionalen als auch in physischen Symptomen wie Schmerzen äußern. Ursächlich für diese Symptome scheint eine Störung des Gleichgewichts der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im limbischen System zu sein. Eine konsequente, möglichst früh einsetzende Therapie der Betroffenen ist erforderlich, um ihnen und ihrem sozialen Umfeld ein möglichst normales Leben zu ermöglichen und einer chronischen, therapieresistenten Erkrank-

ung vorzubeugen, aber auch um weiteren Risiken der Erkrankung, wie einem gesteigerten Selbstmordrisiko, zu begegnen. Therapieziel ist die *Remission*, die in Studien mit Antidepressiva allerdings nur von 25 bis 35% der Patienten erreicht wird. Wichtig ist, dass alle Symptome der Patienten bei der Therapie berücksichtigt werden, um diesem Therapieziel näher zu kommen und Rückfällen vorzubeugen.

Möglicherweise bieten Antidepressiva, die die *beiden Neurotransmitter* Nor-

adrenalin und Serotonin beeinflussen (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI), hierbei durch ein anderes Wirkungsprofil einen Vorteil.

Dieser Frage wurde in einer Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten von sieben randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgegangen (Tab. 1). In diesen Studien wurde die Wirksamkeit des SSRI Duloxetin (Cymbalta®) mit der der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

- Fluoxetin (zwei Studien),
- Paroxetin (vier Studien) und
- Escitalopram (eine Studie) verglichen.

Weiterhin wurden Placebo-kontrollierte Duloxetin-Studien berücksichtigt (Tab. 1), um zusätzlich Zusammenhänge zwischen Dosis und Wirkung beurteilen zu können.

Die eingeschlossenen Patienten litten an einer Major Depression entsprechend der DSM-IV-Kriterien (DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revision IV) und wiesen bei

Tab. 1. Behandlungsschemata der in die Analyse eingeschlossenen Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Duloxetin mit den SSRI Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram bei Patienten mit Major Depression [nach Hirschfeld R, et al.]

Studie	Dauer [Wochen]	Duloxetin 60 mg/d	Duloxetin 40 mg/d	Duloxetin 80 mg/d	Duloxetin 120 mg/d
1: Vs. Fluoxetin (20 mg/d), Plazebo	8				X
2: Vs. Fluoxetin (20 mg/d), Plazebo	8				X
3: Vs. Paroxetin (20 mg/d), Plazebo	8		X	X	
4: Vs. Paroxetin (20 mg/d), Plazebo	8		X	X	
5: Vs. Paroxetin (20 mg/d), Plazebo	8			X	X
6: Vs. Paroxetin (20 mg/d), Plazebo	8			X	X
7: Vs. Escitalopram (10 mg/d), Plazebo	8	X			
8, 9, 10, 11: Vs. Plazebo	7–9	X			

den ersten beiden Studienvisiten einen Wert von ≥ 15 auf der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-17; Studie 7: Montgomery-Asberg-Depressions-Skala = MADRS ≥ 22) und einen Wert ≥ 4 im klinischen Globalurteil der Schwere der Erkrankung (CGI-S = Clinical Global Impression Severity) auf.

Die Patienten in den sieben Duloxetin-SSRI-Plazebo-Studien waren durchschnittlich zwischen 39 und 47 Jahren alt, 55 bis 74 % waren Frauen und der durchschnittliche Gesamtwert auf der Skala HAMD-17 lag in einem Bereich von 17 bis 22. In den vier Duloxetin-Plazebo-Studien betrug das mittlere Al-

ter 40 bis 43 Jahre (Studien 8, 9, 11) und 72 bis 74 Jahre (Studie 10), der Frauenanteil betrug 57 bis 72 % und der Gesamtwert auf der Skala HAMD-17 lag durchschnittlich in einem Bereich von 18 bis 24.

Als Wirksamkeitskriterium diente der Gesamtwert der HAMD-17.

Nach acht Wochen zeigte sich im Vergleich eine signifikant deutlichere Reduktion im HAMD-17-Gesamtwert bei der Duloxetin-Therapie (Dosisbereich von 40–120 mg/d) als bei der Gabe der drei untersuchten SSRI ($-9,16$ vs. $-8,50$; $p=0,032$) (Tab. 2). Bei Betrachtung der einzelnen Items, die in den

HAMD-17-Gesamtwert eingehen, zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse der Duloxetin-Therapie gegenüber den SSRI für die Punkte Arbeit und sonstige Tätigkeiten, psychomotorische Retardierung, Genitalsymptome und Hypochondrie (Tab. 2).

Für die untersuchten SSRI konnte in keinem der Items eine Überlegenheit gegenüber der Gabe von Duloxetin gezeigt werden, wengleich in den Punkten Durchschlafstörungen und Schlafstörung am Morgen ein Trend zugunsten der Gabe der drei untersuchten SSRI zu erkennen war (Tab. 2).

Fazit

Die Therapie mit Duloxetin scheint den Ergebnissen dieser Post-hoc-Analyse entsprechend bei Patienten mit mäßig schwerer Major Depression einen Wirkungsvorteil gegenüber der Gabe der SSRI Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram zu besitzen, der auf ein signifikant besseres Behandlungsergebnis in den HAMD-17-Items Arbeit und sonstige Tätigkeiten, psychomotorische Retardierung, Genitalsymptome und Hypochondrie zurückgeführt wer-

Tab. 2. Vergleich der Wirksamkeit von Duloxetin und den SSRI Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram bei Patienten mit Major Depression gemessen mit Veränderungen im HAMD-17-Gesamtwert sowie den einzelnen HAMD-17-Items (angegeben sind durchschnittliche Veränderungen, gepoolte Daten aus sieben Studien) [nach Hirschfeld R, et al]

HAMD-17-Gesamtwert, Werte einzelner HAMD-17-Items	Mittlere Veränderung			p-Wert		
	Duloxetin (n = 1 133)	Gepoolt SSRI (n = 689)	Plazebo (n = 641)	Duloxetin vs. gepoolt SSRI	Duloxetin vs. Plazebo	Gepoolt SSRI vs. Plazebo
Gesamtwert	-9,16	-8,50	-7,08	0,032	<0,001	<0,001
Depressive Stimmung	-1,44	-1,38	-1,07	0,219	<0,001	<0,001
Schuldgefühle	-0,74	-0,74	-0,57	0,897	<0,001	<0,001
Suizid	-0,32	-0,29	-0,23	0,240	<0,001	0,037
Einschlafstörungen	-0,47	-0,44	-0,41	0,356	0,071	0,413
Durchschlafstörungen	-0,39	-0,46	-0,38	0,057	0,644	0,038
Schlafstörung am Morgen	-0,45	-0,51	-0,38	0,060	0,058	<0,001
Arbeit, sonstige Tätigkeiten	-1,30	-1,17	-1,00	0,011	<0,001	0,005
Psychomotorische Retardierung	-0,57	-0,51	-0,47	0,029	<0,001	0,230
Erregung	-0,39	-0,36	-0,30	0,376	0,009	0,111
Angst, psychisch	-0,85	-0,78	-0,55	0,131	<0,001	<0,001
Angst, somatisch	-0,44	-0,44	-0,40	0,958	0,309	0,384
Somatische Symptome (GI)	-0,24	-0,23	-0,24	0,673	0,926	0,652
Körperliche Symptome allgemein	-0,64	-0,57	-0,51	0,056	<0,001	0,138
Genitalsymptome	-0,34	-0,20	-0,27	<0,001	0,035	0,081
Hypochondrie	-0,47	-0,36	-0,35	<0,001	<0,001	0,929
Gewichtsverlust	-0,09	-0,09	-0,10	0,842	0,536	0,702
Krankheitseinsicht	-0,06	-0,05	-0,04	0,582	0,352	0,719

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

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

den kann. Eine abschließende Gesamtbewertung ist aber mit diesen Daten nicht möglich, da die SSRI in den in die Analyse einbezogenen Studien jeweils in der niedrigsten wirksamen, festen Dosis eingesetzt wurden. Duloxetin wurde dagegen in Dosierungen von 40 bis 120 mg täglich eingesetzt. Diese Studien waren mit dem Ziel durchgeführt, die Nichtunterlegenheit von Duloxetin gegenüber diesen SSRI zu zeigen. Im Vergleich der unterschied-

lichen Duloxetin-Dosierungen und ihrer Wirkung (gemessen mit dem HAMD-17) mit der Wirkung der drei SSRI scheint eine Dosis von 60 mg Duloxetin täglich mindestens ebenso wirksam zu sein wie die hier untersuchten SSRI in niedrigster wirksamer Dosierung. Anzumerken ist weiterhin, dass sich die Ergebnisse dieser Analyse nur auf einen Behandlungszeitraum von acht Wochen beziehen.

Quelle

Michael Thase, Pittsburgh, Anita Clayton, Charlottesville, Joel Raskin, 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.
Hirschfeld R, et al. Efficacy of duloxetine versus combined SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram) and placebo in the treatment of major depressive disorder. 159th American Psychiatric Association annual meeting, Toronto: Abstract NR228.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Depression

Depression der Eltern beeinflusst Entwicklung der Kinder auf lange Sicht

Eine Depression der Eltern führte, insbesondere, wenn durch eine Behandlung keine Remission erreicht wurde, zu einem häufigeren Auftreten depressiver Symptome bei den erwachsenen Nachkommen im Vergleich zu Nachkommen nicht-depressiver Eltern. Weiterhin litten sie beispielsweise häufiger an physischen Symptomen, Schmerzen und wiesen beeinträchtigte psychosoziale Funktionen auf. Dies sind die Ergebnisse einer amerikanischen, naturalistischen Longitudinalstudie über 23 Jahre.

Eine unbehandelte Major Depression kann für die Betroffenen schwerwiegende Konsequenzen haben (z. B. soziale Probleme, gesteigerte Komorbidität). Laut Angaben der WHO werden mehr als 75 % der Patienten mit Depressionen nicht behandelt. Dass dies auch nicht ohne Einfluss auf die Entwicklung der Kinder von Erkrankten bleibt, vielmehr den Gesundheitszustand der Kinder auf lange Sicht, bis ins Erwachsenenalter beeinflussen kann, konnte nun in einer amerikanischen, naturalistischen Longitudinalstudie bestätigt werden.

In dieser Studie wurden 143 Kinder von Eltern, die an einer Major Depression litten, über einen Zeitraum von 23 Jahren beobachtet. Die Studie begann 1980. 424 Eltern, die zu diesem Zeitpunkt eine Behandlung ihrer Depression in einem von sechs Behandlungszentren in San Francisco (San Francisco Bay Area Treatment Centers) begannen, wurden in die Studie aufgenommen. Die Kontrollgruppe bildeten 197 Kinder von

Eltern (n=424), die randomisiert aus demselben Zählbezirk und im Familienstand passend in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Charakteristika beider Elterngruppen waren bis auf den Bildungsstatus vergleichbar, Eltern mit Depression hatten durchschnittlich weniger Zeit mit einer Ausbildung verbracht als Eltern der Kontrollgruppe (14,19 ± 2,37 Jahre vs. 15,43 ± 2,71 Jahre, p < 0,001).

Die Eltern sowie mit Erlaubnis der Eltern auch ihre Kinder wurden zu Studienbeginn sowie 1, 4, 10 und 23 Jahre später schriftlich, telefonisch oder im Rahmen eines persönlichen Besuchs befragt. Bei Eltern und Kindern wurde der Depressions-Status mit dem DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revision IV) und dem PHQ-9 (Patient health questionnaire, Patientenfragebogen als Screeninginstrument für Depressionen) bestimmt. Bei den an einer Depression erkrankten Eltern wurden Subgruppen gebildet,

je nachdem, ob mit der Behandlung eine Remission, eine partielle Remission oder keine Remission erreicht wurde. Weiterhin wurde die psychosoziale Funktion mit dem HDL (Health and daily living form) erfasst.

Die erwachsenen Nachkommen wiesen ähnlich wie ihre Eltern Unterschiede im Bildungsstatus auf, die Nachkommen depressiver Eltern hatten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant weniger Zeit mit einer Ausbildung verbracht. Dies galt insbesondere für die Nachkommen von Eltern ohne Remission.

Die erwachsenen Nachkommen der Eltern mit Major Depression zeigten signifikant schwerer ausgeprägte psychische Probleme gemessen mit dem DSM-IV und dem PHQ-9. Am schlechtesten schnitten die Nachkommen von Eltern ab, bei denen keine Remission erreicht werden konnte; der Unterschied im DSM-IV und PHQ-9 war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (p < 0,05) (**Abb. 1**).

Auch im Zusammenhang mit weiteren physischen Problemen wurden signifikante Unterschiede der erwachsenen Nachkommen depressiver Eltern im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet, hierunter fallen beispielsweise häufiger aufgetretene Probleme mit Schmerzen bei den Nachkommen depressiver Eltern (49 vs. 40 %, p < 0,017). In der Schmerzintensität wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, wohl aber in dahingehend, wie stark der Schmerz die Alltagsaktivität beeinflusste.