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

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

Neurokinin-Antagonist

Aprepitant gegen Depression unwirksam

Präklinische Studien legten eine Wirkung des Neurokinin-Antagonisten Aprepitant gegen Depressionen nahe. Umfangreiche klinische Studien konnten diese Wirkung nicht bestätigen.

Aprepitant blockiert hochselektiv die Bindung von Substanz P an den Neurokinin-1-Rezeptor. Das bedingt unter anderem eine antiemetische Wirkung. Als Emend® ist Aprepitant in Verbindung mit einer Standardtherapie zur Prophylaxe des Chemotherapie-induzierten Erbrechens zugelassen.

Präklinische Studien ließen auch auf eine antidepressive und anxiolytische Wirkung von Aprepitant schließen. So zeigten Patienten bei sechswöchiger Behandlung mit 300 mg/Tag Aprepitant oder 20 mg/Tag Paroxetin einen vergleichbaren und von Plazebo signifikant verschiedenen Verlauf der Depressionssymptomatik. Inzwischen liegen allerdings die Ergebnisse von fünf randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien vor, denen zufolge Aprepitant bei Depressionen nicht wirksam ist. Aprepitant wurde dabei für 8 Wochen in Tagesdosen von 80 oder/und 160 mg eingesetzt. Drei Studien wiesen auch eine aktive Kontrollgruppe mit 20 mg/Tag Paroxetin auf.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des Scores auf der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17) nach 8 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Der Ausgangswert lag zwischen 27,1 und 28,7.

Unter der Plazebo-Behandlung sank der HAMD-17-Score innerhalb von 8 Wochen je nach Studie um 12 bis 15 Punkte. In keiner Studie war ein Unterschied im Verlauf zwischen Plazebo- und Aprepitant-Gruppe zu beobachten. Im einzelnen betrug nach 8 Wochen die Differenz (Δ) zum HAMD-17-Wert der Plazebo-Gruppe in

- Studie 059:
  Aprepitant 160 mg Δ = 0,2 (n. s.),
  Paroxetin 20 mg Δ = –2,2 ($p < 0,05$)
- Studie 061:
  Aprepitant 160 mg Δ = –0,1 (n. s.),
  Aprepitant 80 mg Δ = –0,1 (n. s.),
  Paroxetin 20 mg Δ = –2,1 ($p < 0,05$)
- Studie 062:
  Aprepitant 160 mg Δ = –0,1 (n. s.),
  Aprepitant 80 mg Δ = –0,4 (n. s.),
  Paroxetin 20 mg Δ = –2,9 ($p < 0,05$)
- Studie 063:
  Aprepitant 160 mg Δ = –0,3 (n. s.),
  Aprepitant 80 mg Δ = 0,2 (n. s.)
- Studie 073:
  Aprepitant 160 mg Δ = –0,7 (n. s.)

Analoge Ergebnisse zeigten sich für den klinischen Gesamteindruck (CGI-I), Item 1 der HAMD (depressive Stimmung) und die Ansprechrate laut HAMD. Die Studienreihe hatte demnach ein enttäuschendes Ergebnis. Einziger tröstlicher Aspekt: Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen bewegte sich auf Plazebo-Niveau.

Quelle

Montgomery SA. Peptide approaches in the treatment of major depression – lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant. 17th ECNP Congress, Stockholm, 11. Oktober 2004.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Escitalopram

Stärkere Wirkung durch Angriff an sekundärer Bindungsstelle

Der Wirkungsmechanismus von Escitalopram und Citalopram unterscheidet sich dadurch, dass das Enantiomer Escitalopram bei Bindung an die so genannte sekundäre Bindungsstelle des Serotonin-Transporters die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt weiter erhöht, das Razemat Citalopram dagegen bei Bindung an diese Stelle keine Wirkung entfaltet, andererseits aber die Bindung von Escitalopram verhindert.

Nach der Freisetzung von Serotonin aus der präsynaptischen Nervenendigung in den synaptischen Spalt wird es mit Hilfe des Serotonin-Transporters wieder in die Präsynapse aufgenommen. Der Serotonin-Transporter hat zwei Bindungsstellen: Die *primäre Bindungsstelle* vermittelt die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung, die *sekundäre Bindungsstelle* moduliert nach neuen Erkenntnissen die Stärke der Wirkung von Antidepressiva an der primären Bindungsstelle (**Abb. 1**).

Das Enantiomer Escitalopram bindet an beide Bindungsstellen. Durch die Bindung an die primäre Bindungsstelle hemmt es die Serotonin-Wiederaufnahme in die Synapse und erhöht damit die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt. Die Bindung von Escitalopram an die sekundäre Bindungsstelle verstärkt die Bindung an der primären

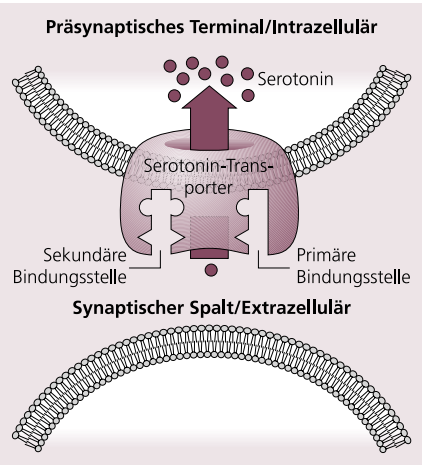

Abb. 1. Der Serotonin-Transporter hat zwei Bindungsstellen, über die primäre Bindungsstelle wird die Wiederaufnahme gehemmt, die sekundäre Bindungsstelle moduliert die Wirkungsstärke von Antidepressiva auf die primäre Bindungsstelle [nach Volz].

Bindungsstelle und damit auch die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Es resultiert also eine effiziente Blockade

des Serotonin-Transporters und hieraus wiederum eine starke Erhöhung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt.

Aus dem Razemat Citalopram bindet nur S-Citalopram an der primären Bindungsstelle, an der sekundären Bindungsstelle können S- und R-Citalopram andocken. Bindet R-Citalopram an die sekundäre Bindungsstelle, hat dies keinen Effekt auf die primäre bindungsstelle, jedoch ist die sekundäre Bindungsstelle für Escitalopram blockiert. Ergebnis ist, dass R-Citalopram die Wirkung von S-Citalopram verhindert, die Blockade des Serotonin-Transporters ist nicht so effizient und damit wird die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt weniger stark erhöht. Mit dieser Hypothese wird erklärt, warum Escitalopram einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Wirksamkeit sowohl in Tiermodellen zu Depression und Angst als auch in klinischen Studien zeigt.

So führte Escitalopram (10 bis 20 mg/Tag) im Vergleich zu doppelt so hoch dosiertem Citalopram (20 bis 40 mg/Tag) und Plazebo zu einem signifikant schnelleren dauerhaften Ansprechen und zur Remission depressiver Symptome. Die gepoolte Auswertung der Studien weist für Escitalopram bereits nach der ersten Therapiewoche einen statistisch signifikant deutlicheren Rückgang auf der MADRS-Skala als unter Citalopram aus. Eine Metaanalyse der Phase-III-Studien zeigt in allen Auswertungen einen Vorteil in der Wirkung von Escitalopram gegenüber doppelt so hoch dosiertem Citalopram.

Quelle

Prof. Dr. H. P. Volz, Werneck, Prof. Dr. H. J. Möller, München, Satellitensymposium „Innovation im Spannungsfeld der gesundheitspolitischen Versorgung in der Psychiatrie“, veranstaltet von Lundbeck im Rahmen des DGPPN 2004, Berlin, 26. November 2004.

sh

Antidepressiva

Duloxetin lindert Depressionssymptom Schmerz

Seit Februar steht für die Behandlung depressiver Patienten Duloxetin (Cymbalta®) zur Verfügung. Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bessert bei diesen Patienten auch Schmerzen, wozu neben der antidepressiven auch eine direkte analgetische Wirkung beiträgt.

Duloxetin ist ein selektiv wirkender Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) (s. a. Psychopharmakotherapie 2004;11:71–5). Seine antidepressive Wirkung wurde in verschiedenen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Eine *Remission*, definiert als fast völlige Symptomfreiheit und ≤ 7 Punkte auf der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala ($HAMD_{17}$), erreichten nach 8 Wochen 43 % der Duloxetin-behandelten und 28 % der Plazebo-behandelten Patienten ($p < 0{,}05$). In der aktiven Vergleichsgruppe, die mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) behandelt wurde, remittierten 38 % der Patienten. Bei Patienten mit *schwerer Depression* ($HAMD_{17}$ > 18) war der Effekt von Duloxetin noch ausgeprägter, mit Remissionsraten von 38 % vs. 18 % in der Plazebo-Gruppe. In dieser Subgruppe ergab sich auch ein statistisch signifikanter Unterschied zu den SSRI-behandelten Patienten, von denen 29 % eine Remission erreichten ($p < 0{,}013$ vs. Duloxetin).

Duloxetin beeinflusst neben den affektiven Symptomen der Depression auch die körperlichen. Vor allem die Wirkung auf *Schmerzen* wurde detaillierter untersucht. Verschiedene Untersuchungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass Duloxetin dabei nicht nur aufgrund der antidepressiven Wirkung Schmerzen lindert, sondern eine *eigene schmerzstillende Wirkung* hat. Das ist plausibel, da sowohl serotonerge Neuronen im Raphe-Kern als auch noradrenerge Neuronen im Locus coeruleus an der absteigenden zentralen Schmerzhemmung beteiligt sind. In Studien zur Wirkung von Duloxetin bei Depressions-Patienten war die Abnahme der Gesamtschmerzen zu über 50 % auf einen direkten analgetischen Effekt von Duloxetin zurückzuführen, die Abnahme von Schulterschmerzen und Rückenschmerzen sogar zu rund 60 %.

Die *Nebenwirkungen* von Duloxetin sind vergleichbar mit denen anderer serotonerg oder/und noradrenerg wirkender Substanzen. In klinischen Studien kam es mit 40 bis 120 mg/Tag Duloxetin häufiger als mit Plazebo zu Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Diarrhö, Somnolenz, vermindertem Appetit und vermehrtem Schwitzen. Die empfohlene Start- und Erhaltungsdosis von Duloxetin beträgt 60 mg/Tag.

Quelle

Prof. Dr. med. Heinrich Sauer, Jena, Pressekonferenz „Herausforderungen und Innovation in der Depressionstherapie“, Berlin, 25. November 2004, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH und Boehringer Ingelheim.

ho

Atypische Neuroleptika

Verträglichkeit stützt Langzeiterfolg

Atypische Neuroleptika verringern bei einer Langzeittherapie der Schizophrenie die Rückfallrate bei gleichzeitig verringertem Risiko für extrapyramidale Syndrome. Innerhalb der Gruppe sind jedoch Unterschiede in der individuellen Verträglichkeit der Substanzen zu beachten.

In der Akutphase einer Schizophrenie in den ersten Wochen bis Monaten steht die Symptomkontrolle im Vordergrund. Nach drei bis sechs Monaten gelangt der Patient in die postakute Stabilisierungsphase, anschließend folgt die

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

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