

Vortioxetin – ein multimodales Antidepressivum

Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit

Thomas Messer, Pfaffenhofen, und Christoph Goemann, Hamburg

Mit Vortioxetin ist seit Ende 2013 unter dem Handelsnamen Brintellix® ein neuartiges Antidepressivum für den europäischen Markt zugelassen. Der Wirkstoff wird der Klasse der sogenannten multimodalen Antidepressiva zugeordnet, weil er mit verschiedenen Serotonin-Rezeptoren interagiert und zusätzlich den Serotonin-Transporter inhibiert. Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Kurz- und Langzeitstudien, teilweise mit aktiver Referenzsubstanz, lieferten den Nachweis für eine gute antidepressive Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. Besonders vorteilhaft ist die Datenlage für Vortioxetin hinsichtlich der geringen Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen und die Hinweise für die Verbesserung kognitiver Störungen im Rahmen einer Depression.

Schlüsselwörter: Depression, Antidepressiva, multimodal

Psychopharmakotherapie 2014;21:142–9.

Die Depression zählt zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Wie den meisten psychischen Störungen liegt auch der Episode einer Major Depression eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Hierbei spielen biologische, psychische und soziale Faktoren eine Rolle [61].

Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen schwankt in Deutschland zwischen 11,6% und 17,1% [13, 23]. Schätzungen gehen davon aus, dass in den nächsten Jahrzehnten mit einer deutlichen Zunahme depressiver Störungen zu rechnen ist [31]. Die Jahresberichte der deutschen Krankenkassen und Rentenversicherer weisen eine kontinuierliche Zunahme von Arbeitsunfähigkeits-Tagen wegen depressiver Störungen ihrer Versicherten auf. Neben den negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität in Folge von affektiven Symptomen sind vor allem auch die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, beispielsweise Arbeitsgedächtnis oder Exekutivfunktionen prognoserelevant [41].

Von rund vier Millionen betroffenen Personen in Deutschland werden nur 30 bis 35% korrekt diagnostiziert, und

von diesen erhalten nur etwa 10% eine adäquate Therapie. Das mittlere Alter bei einer ersten Episode der Major Depression liegt zwischen dem 26. und 31. Lebensjahr [32], wobei der Krankheitsverlauf einer Major Depression sich individuell sehr unterschiedlich gestalten kann. Die Erkrankung verläuft häufig mit Rezidiven, die innerhalb eines Jahres bei bis zu 30% der Patienten auftreten und deren Häufigkeit mit der Dauer des Beobachtungszeitraums auf 70 bis 80% ansteigen kann [51]. Mit dem Alter steigt nicht nur die durchschnittliche Episodendauer, sondern auch der Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv [56]. Dabei muss hervorgehoben werden, dass im Verlauf einer depressiven Episode die Rückbildung affektiver Symptome und die Konsolidierung kognitiver Defizite keineswegs parallel, sondern häufig zeitversetzt verlaufen [49, 50]. Bei einem Teil der Betroffenen lassen sich die Beeinträchtigungen sogar in einem klinisch als Vollremission definierten Intervall nachweisen, woraus dann erhebliche negative Konsequenzen für die psychosoziale und berufliche Kompetenz drohen [16, 27, 29, 54].

Vortioxetin (Lu AA21 004) ist ein modernes Antidepressivum, das von der FDA im September 2013 und von der europäischen Behörde EMA am 27.12.2013 unter dem Handelsnamen Brintellix® zugelassen wurde.

Es handelt sich um einen Wirkstoff, der ein neuartiges pharmakologisches Profil besitzt und der Klasse sogenannter multimodaler Antidepressiva angehört [1, 48]. Vortioxetin agiert über zwei pharmakologische Wirkungsmechanismen, indem es verschiedene Serotonin-Rezeptoren moduliert und zusätzlich den Serotonin-Transporter inhibiert. Es wird angenommen, dass die Affinität von Vortioxetin unter anderem zu den serotonergen Rezeptor-Subtypen 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₇ und 5-HT_{1D} sowie zum Serotonin-Transporter (SERT bzw. 5-HTT) von klinischer Relevanz ist und am Wirkungsmechanismus von Vortioxetin in therapeutischen Dosen

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Messer, Danuvius Klinik GmbH, Krankenhausstraße 68, 85276 Pfaffenhofen an der Ilm, E-Mail: thomas.messer@danuviusklinik.de
Dr. med. Christoph Goemann, Lundbeck GmbH, Ericusspitze 2, 20457 Hamburg, E-Mail: goem@lundbeck.com

Tab. 1. Übersicht über das Studienprogramm mit Vortioxetin; Fettdruck von „EU“ = Beteiligung deutscher Zentren

Kurzzeitstudien				Langzeitstudien										
Publikation	Alvarez 2012 [2]	Baldwin 2012 [5]	Henigberg 2012 [19]	Boulinger 2012 [10]	McIntyre 2014 [42]	Katona 2012 [28]	Jain 2013 [26]	Mahabelshwar- kar 2013 [36, 38]	Jacobson 2013 [25]	Mahabelshwar- kar 2013 [36, 38]	Häggs- röm 2013 [17]	EPAR	Boulinger 2012 [10]	4 weitere Studien
Kürzel	HLu 11 492	HLu 11 984	TAK 305	HLu 13 267	TAK 315	TAK 316	TAK 303	TAK 317	TAK 316	TAK 317	HLu 14 122A	HLu 12 541	CCT-002	HLu 11 985 Rückfallprävention
Dauer	6Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	6Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	8Wo.	Langzeit- Sicher- heitsstu- dien bis 1 Jahr
Therapie	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo
• Vortioxetin	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	5 mg	5 mg	10 mg
• Aktive Referenz	225 mg Venlafaxin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	60 mg Duloxetin	25–50 mg Agomelatin	20 mg	20 mg	20 mg
Region	EU Asien Kanada	EU Asien Kanada	EU Südafrika Asien	EU Südafrika Asien	EU Südafrika Asien	EU Südafrika Asien	USA Südafrika	USA Südafrika	USA Südafrika	USA Südafrika	USA Südafrika	USA Südafrika	USA Südafrika	EU Kanada Asien
Studienergebnis	Positiv	„failed“	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ [#]	Negativ [#]	Negativ [#]	Negativ [#]	Positiv	Positiv	Negativ [#]	Positiv

EPAR: European Public Assessment Report; OL: offen (open label); DB: doppelblind; [#] kein Unterschied zwischen Verum und Plazebo

beteiligt ist [3]. Es ist zu vermuten, dass infolge dieser Effekte eine Konzentrationserhöhung mehrerer Neurotransmitter in für die Depression relevanten Hirnregionen resultiert [6, 44, 52]. Die höchste Rezeptorbindungsaffinität besitzt Vortioxetin für den 5-HT₃-Rezeptor, den es antagonisiert. Dies erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Acetylcholin vor allem im entorhinalen Kortex, im Hippocampus und in der Amygdala [44].

Pharmakokinetik

Vortioxetin hat eine Bioverfügbarkeit von etwa 75%. Es weist eine lineare Pharmakokinetik auf. Die Plasmaspitzenkonzentration wird im Mittel nach etwa acht Stunden erreicht (T_{max}), und die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei rund 57 Stunden [4]. Vortioxetin ist Substrat von Cytochrom P450-2D6 ohne signifikante inhibitorische oder induktorische Potenz, sodass in dieser Hinsicht keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten sind [14].

Studien

Zu Vortioxetin wurde ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm mit zahlreichen Kurzzeit- und Langzeitstudien durchgeführt, welches zu der Indikation Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen geführt hat. **Tabelle 1** liefert einen Überblick über das Studienprogramm. Die Anwendungsbereiche umfassen Daten aus mehreren, unter anderem Plazebo-kontrollierten Kurzzeitstudien, inklusive einer Studie mit älteren Menschen und einer Langzeit-Rückfallpräventions-Studie. Vortioxetin wurde in mehreren Dosierungen (von 1 bis 20 mg) untersucht. In einigen Studien wurden Duloxetin oder Venlafaxin als Referenzwirkstoffe zur Studiengültigkeit verwendet. Die Studien wurden weltweit durchgeführt. Die fett hervorgehobene EU-Abkürzung stellt die Beteiligung deutscher Zentren dar.

Der überwiegende Teil von Studien war positiv. Die von Baldwin et al. 2012 publizierte Studie ist als fehlgeschlage-

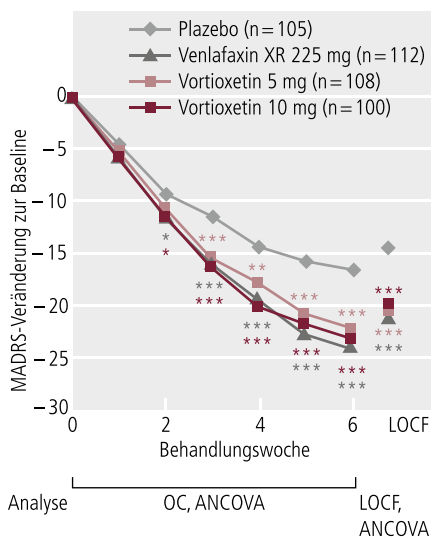


Abb. 1. Mittlere Differenz von Baseline in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [2]. Gesamtwert (FAS, OC, over-time) und LOCF (Woche 6). *p<0,05; **p<0,01; *p<0,001 vs. Placebo; FAS: full-analysis set; LOCF: last observation carried forward, OC: observed cases; ANCOVA: Kovarianzanalyse**

ne („failed“) Studie zu bewerten, weil auch die Aktivreferenz Duloxetine sich nicht von dem Placebo differenzieren konnte [5]. Die Negativstudien ohne Wirksamkeitsnachweis stammen überwiegend aus den USA. Die Ergebnisse einiger dieser Studien wurden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Andere wurden bei internationalen Tagungen vorgestellt oder finden sich im European Public Assessment Report (EPAR; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf).

Klinische Wirksamkeit

Akutstudien

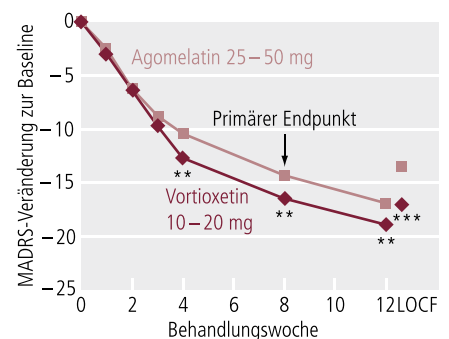
Für die Prüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin in der Behandlung der Major Depression liegen unter anderem randomisierte Placebo-kontrollierte Studien über sechs Wochen [2] und acht Wochen [11, 19, 28] vor. In der sechswöchigen doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Venlafaxin (Retardform) als aktiver Referenzsubstanz wurden 426 Patienten

eingeschlossen, die mindestens einen Schweregrad der Depression von 30 oder mehr Punkten in der Montgomery-Åsberg-Depressionskala (MADRS) aufwiesen [2]. Vortioxetin wurde von Beginn an entweder mit 5 mg (n=108) oder 10 mg (n=100) dosiert, die Venlafaxin-Gruppe (n=113) schrittweise auf 225 mg aufdosiert. Nach sechswöchiger Behandlung ergab sich mit einem durchschnittlichen Rückgang im MADRS-Gesamtwert für Vortioxetin 5 mg von 5,9 Punkten und für Vortioxetin 10 mg von 5,7 Punkten im Vergleich zu Placebo eine hochsignifikante Verbesserung (p<0,0001 in der Kovarianzanalyse [ANCOVA] mit den LOCF[last observation carried forward]-Daten; **Abb. 1**). Auch in den sekundären Effektivitätsvariablen (Hamilton-Depressionskala [HAM-D], Clinical global impression [CGI]) ergaben sich signifikante Veränderungen. Der Anteil der Responder, definiert als ≥50%-Reduktion im MADRS-Gesamtscore oder als CGI-I (CGI-Improvement) ≤2 betrug 67% für 5 mg/Tag Vortioxetin (p<0,01) und 68% für 10 mg/Tag Vortioxetin (p<0,01) im Vergleich zu Placebo (45%) und Venlafaxin (72%; p<0,001 vs. Placebo). Eine Remission der depressiven Symptomatik, definiert als MADRS-Wert ≤10 oder HAM-D₂₄ ≤7 bzw. CGI-S (CGI-Severity of illness) ≤2 erreichten in beiden Vortioxetin-Gruppen 49% (p<0,01), in der Placebo-Gruppe 27% und in der Venlafaxin-Gruppe 55% (p<0,001).

In einer achtwöchigen, randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie (n=776) wurden vier Behandlungsgruppen mit Vortioxetin 2,5 mg/Tag (n=155), 5 mg/Tag (n=159), 10 mg/Tag (n=153) oder mit Duloxetine 60 mg/Tag (n=157) mit Placebo (n=152) verglichen [5]. Einschlusskriterium war ein Schweregrad der Depression von mindestens 26 Punkten in der MADRS und primärer Endpunkt ebenfalls der Unterschied zum Ausgangswert. Während sich in der ANCOVA (LOCF) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen Verum-Gruppen und Placebo ergaben, trennten sich hinsichtlich der meisten

sekundären Wirksamkeitsendpunkte 5 und 10 mg Vortioxetin sowie Duloxetine vom Placebo unter Verwendung der OC (observed cases) mit ANCOVA und MMRM (mixed model of repeated measurements) statistisch signifikant. Allerdings konnte in der Analyse der Responder und Remitter ebenfalls für keine Behandlungsgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo gefunden werden, sodass es sich um eine sogenannte „failed study“ handelt, das heißt, sowohl die Prüfsubstanz als auch die etablierte Vergleichssubstanz erbrachte keinen statistischen Vorteil im Vergleich zu Placebo.

In einer weiteren europäischen multizentrischen Studie (n=501, head-to-head; Alter zwischen 18 und 75 Jahren, MADRS bei Einschluss >22) wurde Vortioxetin (10–20 mg/Tag) mit Agomelatin (25–50 mg/Tag) als aktivem Komparator geprüft [17]. Einschlusskriterium war insbesondere, dass die Patienten bereits zuvor eine mindestens



Patienten	Agomelatin		Vortioxetin	
FAS	241	225	231	220
OC	241	217	239	200
LOCF	210	190	220	200

Abb. 2. Vermutete Differenz von Baseline in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS); Gesamtwert von Baseline bis Woche 12 (FAS, MMRM) und LOCF (FAS, ANCOVA) in Woche 12 [17]. FAS: full-analysis set; LOCF: last observation carried forward; MMRM: mixed model repeated measures. Die Anzahl der Patienten bei jedem Besuch ist unter der x-Achse für jede Behandlungsgruppe dargestellt. **p<0,01; *p<0,001 versus Agomelatin. Der primäre Endpunkt war bei Woche 8 (FAS, MMRM).**

sechswöchige Monotherapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) in adäquater Dosis erfolglos absolviert hatten. Diese Studie zeigte bei depressiven Patienten eine signifikante Verbesserung durch Vortioxetin gegenüber Agomelatin sowohl hinsichtlich des Ansprechens (Response) als auch hinsichtlich der Vollremission (**Abb. 2**). Henigsberg et al. führten ebenfalls eine randomisierte, kontrollierte Studie (n=560, je 140 pro Arm) durch, in der Vortioxetin in drei verschiedenen Dosierungen (1 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo geprüft wurde [19]. Nach einem Beobachtungszeitraum von acht Wochen schlossen zwischen 87,1 und 92,1% die Studie ab. Gemessen mit der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D₂₄) ergaben sich (ausgehend von 32,1–33,1) für alle Dosierungen hochsignifikante Verbesserungen (p<0,001) mit einer Reduktion von 3,52 Punkten (1 mg/Tag), 4,12 Punkten (5 mg/Tag) und 4,93 Punkten (10 mg/Tag), wobei bereits nach zwei Wochen die Überlegenheit der Verum-Gruppen feststellbar war. Die Ansprechraten lagen je nach Dosis zwischen 45,3% und 49,6% (Placebo 23,0%). Einen HAM-D₂₄-Wert von ≤7 (Vollremission) erreichten nach acht Wochen zwischen 20,9% und 24,5% der Behandelten (Placebo 11,5%).

Eine weitere sechswöchige, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie (n=600) prüfte Vortioxetin bei Erwachsenen mit einer schweren Depression im Alter von 18 bis 75 Jahren im ambulanten Setting [26]. Aus der Verum-Gruppe (n=300), die 5 mg Vortioxetin täglich erhalten hatte, beendeten 244 Patienten die Studie. In dieser Untersuchung ließ sich mit dieser Dosierung jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo nachweisen.

In der achtwöchigen, Placebo-kontrollierten Studie von Katona et al. (n=453) wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin (n=156) in einer Dosis von 5 mg/

Tag bei Erwachsenen im Alter von ≥65 Jahren mit der Referenzsubstanz Duloxetin (n=151; 60 mg/Tag) anhand der Veränderungen in der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D₂₄) verglichen [28]. Hier fanden sich in beiden Behandlungsgruppen nach sechs und nach acht Wochen signifikante Verbesserungen. Aus der Vortioxetin-Gruppe hatten im Beobachtungszeitraum 53,2% auf die Behandlung angesprochen, 29,2% gelangten in eine Vollremission. In der Vergleichsgruppe respondi-erten 63,3% der Patienten und 34,7% remittierten vollständig. Die Placebo-Response lag bei 35,2% und die Remission bei 19,3%. Darüber hinaus wurden vermutete kognitive Verbesserungen, die für Duloxetin schon einmal untersucht wurden [53] mit dem Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und dem Digit Symbol Substitution Test (DSST) gemessen. Hier fanden sich in einer Post-hoc-Analyse direkte Behandlungseffekte auf die kognitiven Beeinträchtigungen, die vermutlich unabhängig von den positiven Effekten auf die Depression zu sehen sind und ausgeprägter waren als beim Duloxetin. Während beide Verumgruppen im RAVLT mit Effektstärken von 0,24 bis 0,33 sich signifikant von Placebo unterschieden, war dies im DSST nur für Vortioxetin der Fall.

Ziel einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Untersuchung (n=602) war die Prüfung der Wirksamkeit von Vortioxetin auf kognitive Funktionen bei erwachsenen depressiven Patienten mit Duloxetin als aktiver Referenzsubstanz. Während für Vortioxetin im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Vorteil im DSST gemessen wurde, war dies für Duloxetin nicht der Fall [39].

Eine andere Placebo-kontrollierte Studie wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin (10–20 mg/Tag) bei depressiven (MADRS ≥26) 18- bis 65-Jährigen in der Verbesserung kognitiver Funktionen nach (primärer Endpunkt), die nicht ausschließlich auf eine Verbesserung der Depression zurückzuführen war, sondern als direkter Effekt von Vorti-

oxetin auf die Kognition angesehen werden kann [42].

Besonders interessant sind auch die Ergebnisse einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie zu kognitiven Funktionen, Psychomotorik und Fahrtauglichkeit, die an 24 gesunden Probanden mit Vortioxetin 10 mg/Tag und Mirtazapin 30 mg/Tag als aktiver Vergleichssubstanz durchgeführt wurde [58]. Beide Antidepressiva wurden an 15 aufeinander folgenden Tagen abends verordnet, worauf an den Tagen 2 und 16 jeweils morgens neuropsychologische Tests durchgeführt wurden. Während die Probanden unter Vortioxetin vergleichbare Testergebnisse aufwiesen wie die Placebo-Gruppe, waren die Probanden aus der Mirtazapin-Gruppe an Tag 2 in ihrer Kognition, den psychomotorischen Funktionen und in ihrer Fahrtauglichkeit beeinträchtigt. Eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von neun Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien mit mehr als 2000 Verum-behandelten Patienten (Dosis 5–20 mg/Tag) einschließt, zeigt eine gute Wirksamkeit von Vortioxetin, insbesondere im Placebo-Vergleich bei höherer Dosierung [57].

Langzeitstudien

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zur Rückfallprophylaxe (n=639, Alter 18–75 Jahre, Baseline-MADRS Ø 32,3) erhielten die Patienten zunächst in einer zwölfwöchigen offenen Akutphase 5 mg oder 10 mg Vortioxetin. Zum Ende dieser Akutphase hatten 76% der Patienten auf die Behandlung mit Vortioxetin angesprochen (≥50%ige Verbesserung in der MADRS) und 69% der Patienten hatten eine Vollremission erreicht, das heißt einen MADRS-Wert von ≤10 Punkten. In der sich anschließenden doppelblinden Rückfallverhütungsphase wurden die Patienten (n=400) entweder in derselben Dosis mit Vortioxetin (n=206) oder mit Placebo (n=194) für 24 bis 64 Wochen weiterbehandelt. Ein Rückfall (Relapse) war definiert als klinischer Wirkungsverlust mit einem

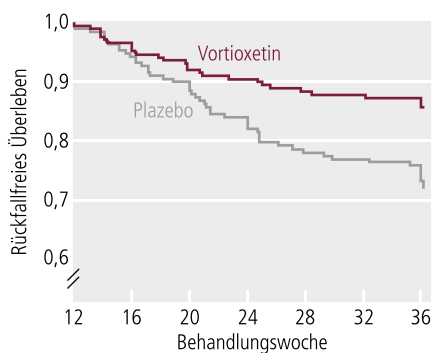


Abb. 3. Kaplan-Meier Überlebensanalyse des Rückfalls über 24 Wochen nach 12-wöchiger offener Behandlungsphase [10]. Die Zeit bis zum Rückfall zeigt signifikante Vorteile für Patienten, die mit Vortioxetin behandelt waren, im Vergleich zu Plazebo (FAS [full analysis set], Cox proportional hazard model; $p = 0,0035$).

MADRS-Wert von ≥ 22 Punkten. Während in der Plazebo-Gruppe nur 104 Patienten (54,2%) die Studie beendeten und 58 einen Rückfall erlitten, waren es in den beiden Vortioxetin-Gruppen 123 (61,3%), die die Studie beendeten, bei 31 Rückfällen. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass das Risiko eines Rückfalls in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen für die Patienten mit Vortioxetin nur halb so groß war (13%) wie für die Plazebo-Gruppe (26%) (**Abb. 3**). Zugleich war die Zeit bis zu einer erneuten depressiven Episode signifikant länger (Hazard-Ratio 2,01; $p = 0,0035$). Bei Patienten, die in der zwölfwöchigen Akutphase erfolgreich behandelt werden konnten, hielt die Wirkung auch über weitere 24 Wochen an [10].

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien als mild bis moderat beurteilt. In der Studie von Alvarez et al. trat im Vergleich zu Plazebo Nausea bei beiden Vortioxetin-Gruppen (5 mg: 29,6%; 10 mg: 38,0%) als einziges der 16 erfassten Items hochsignifikant häufiger auf. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden unter Plazebo in 4% der Fälle erfasst, unter Vortioxetin 5 mg (3%) und 10 mg (7%) und unter Venlafaxin 12%. In der Venlafaxin-Gruppe waren im Plazebo-Vergleich Nausea (33,6%), Hyperhidrosis (15,0%) und

Obstipation (9,7%) signifikant häufiger. Die Quote sexueller Dysfunktionen lag unter Vortioxetin 5 mg und 10 mg auf Plazebo-Niveau, während 12,4% der Behandelten in der Venlafaxin-Gruppe darüber berichteten [2]. Ein ähnliches Resultat zeigte sich in der Studie mit Duloxetin, in der Nausea als einzige unerwünschte Nebenwirkung signifikant häufiger auftrat. Ein Absetzen als Folge von Nebenwirkungen war in Abhängigkeit von der Dosierung in den Vortioxetin-Gruppen bei 6 bis 11% der Behandlungen erforderlich, in der Duloxetin-Gruppe waren es 12% und in der Plazebo-Gruppe 8% [5]. In der Untersuchung von Henigsberg et al. waren Nausea, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Benommenheit häufigste Nebenwirkungen [19]. Auch in der Langzeitstudie war Nausea bei 8,8% der Betroffenen das einzige unerwünschte Ereignis, das sich signifikant von Plazebo (3,1%) unterschied (**Tab. 2**). Es wurden keine Absetzphänomene beobachtet, die Abbruchraten betragen 7,8% unter Vortioxetin und 2,6% unter Plazebo [10]. Sowohl in der offenen zwölfwöchigen Behandlungsperiode (7,7%) als auch in der Langzeitperiode (7,8%) waren die substanzbezogenen Behandlungsunterbrechungen gering.

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen von Vortioxetin in der akuten Behandlungsphase und in der Erhaltungsbehandlung [mod. nach 10]

Bevorzugte Bezeichnung	Nebenwirkungen (NW) mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in ≥ 1 Gruppe [% der Patienten]		
	Akute Behandlungsphase (12 Wochen, offen; APTS)	Rückfallpräventions-Phase (erste 24 Wochen, doppelblind; FAS)	
	Vortioxetin 5 oder 10 mg (n=639)	Plazebo (n=192)	Vortioxetin 5 oder 10 mg (n=204)
Patienten mit ≥ 1 NW	70,6	63,5	62,3
Übelkeit	25,7	3,1	8,8*
Kopfschmerzen	18,3	13,0	12,3
Nasopharyngitis	8,1	14,1	10,8
Schwindel	6,9	1,6	2,5
Trockener Mund	6,4	0	2,0
Versehentliche Überdosierung	5,8	7,8	7,8
Insomnie	5,6	0,5	1,5
Erschöpfung	5,0	1,6	1,5
Influenza	1,1	5,2	6,9
Gastroenteritis	1,9	3,1	5,4

* $p < 0,05$ vs. Plazebo; APTS: all-patients-treated set; FAS: full-analysis set

Sexuelle Dysfunktionen können sowohl im Kontext der depressiven Störung als auch als Folge der Behandlung mit Antidepressiva auftreten. In allen Untersuchungen fand sich eine sehr geringe Inzidenz von sexueller Dysfunktion. In einer achtwöchigen randomisierten, kontrollierten Studie (n=447), in der Vortioxetin (10 oder 20 mg/Tag) mit Escitalopram (10 oder 20 mg/Tag) Head-to-Head im Hinblick auf sexuelle Dysfunktion mit dem CSFQ-14 (Changes in sexual functioning questionnaire short-form) verglichen wurde, war Vortioxetin in allen fünf Dimensionen der CSFQ-14 gegenüber Escitalopram überlegen [24]. In der Studie mit den älteren Patienten zeigte sich wiederum als einzig signifikante Nebenwirkung in 21,8% der Fälle Nausea, während in der Duloxetin-Gruppe neben Nausea auch Mundtrockenheit (21,9%), Obstipation (13,9%) und Schläfrigkeit (10,6%) als signifikante Nebenwirkungen zu verzeichnen waren [28].

Diskussion

Die Depression ist eine chronische, rekurrende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die weltweit bis zu 20% der Bevölkerung betrifft [18, 40, 46] und zu den häufigsten Ursa-

chen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität zählt. In der europäischen Erhebung zum Ausmaß und Belastung durch neuropsychiatrische Erkrankungen steht sie mit Abstand an der Spitze [60]. Obgleich die Erkrankung eine hohe Heritabilität aufweist, konnten spezifische Risiko-Gene bislang nicht identifiziert werden. Allerdings stützen große funktionale Studien den Verdacht, dass die Assoziation von genetischen Polymorphismen, die beispielsweise an der Regulation der Stresshormonachse beteiligt sind (z. B. FKPB5 oder HTR2A), mit (früh-)kindlichen Traumata ein erheblich erhöhtes Risiko für eine Depression oder andere affektive Störungen begründet [8, 32, 43]. Obwohl letztlich die Ursache für die psychische Störung, die wir als Depression bezeichnen, ungeklärt ist [21], gibt es große wissenschaftliche Anstrengungen, anhand genetischer und klinischer Befunde die Therapieresponse oder unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen der pharmakologischen Behandlung zu präzisieren [20, 22, 33, 34, 59]. Obwohl weltweit mehr als 50 Substanzen zugelassen sind, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen haben, wird das Ziel einer Vollremission ($\text{HAM-D}_{17} \leq 7$) nach einem ersten Behandlungsversuch nur in etwa 30 bis 40% der Fälle erreicht. Wegen der hohen Quote von Fällen, in denen ein erster medikamentöser Behandlungsversuch, beispielsweise mit monoaminergen Substanzen scheitert und ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum aus derselben Klasse überwiegend ebenfalls erfolglos bleibt [12], kommen verschiedene Switch- oder Augmentierungsstrategien in Betracht, die dann nochmals die Remissionsrate um 20 bis 30 Prozentpunkte auf maximal 70% erhöhen können [55]. So werden häufig Kombinationsbehandlungen, beispielsweise SSRI plus SNRI [9] oder Augmentierungen mit Lithium [7] oder Antipsychotika [45] favorisiert. Man geht davon aus, dass mindestens 30% der behandlungsbedürftigen depressiven Patienten die Kriterien für eine Therapieresistenz erfüllen [35, 47].

Die Tatsache, dass sowohl hochselektive serotonerge und noradrenerge Antidepressiva als auch dual wirksame Substanzen bislang bei einem großen Teil der Betroffenen kein Ansprechen (Response) oder die gewünschte nachhaltige Symptomsuppression (Remission) zur Folge haben, begründet das wissenschaftliche Interesse an multimodalen Substanzen. Vor allem besteht die Anforderung, nicht nur die affektiven Symptome zu behandeln, sondern insbesondere auch kognitive Dysfunktionen oder depressionsassoziierte Schmerzen. Gleichzeitig muss das Antidepressivum auch eine gute Verträglichkeit besonders im Hinblick auf sexuelle Nebenwirkungen oder Gewicht aufweisen und sicher sein, beispielsweise hinsichtlich der kardialen Funktion. Angesichts dieser unerfüllten klinischen Bedürfnisse wuchs das Interesse daran, Substanzen zu entwickeln, die unter verschiedenen Wirksamkeitsaspekten potenter sein könnten.

Es besteht allgemein Konsens darüber, dass eine Serotonin-Rezeptorbesetzung von etwa 80% durch SSRI oder SNRI zu therapeutischen Effekten führt. Mit Vortioxetin steht nun ein neuartiges, „multimodales“ Antidepressivum zur Verfügung, das die Wiederaufnahme am Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalintransporter hemmt und gleichzeitig an G-Protein-Rezeptoren, beispielsweise 5-HT_{1A} , $5\text{-HT}_{1B/D}$, 5-HT_7 , und an Ionen-Kanal-Rezeptoren wie 5-HT_3 agiert. Da für Vortioxetin eine klinische Wirksamkeit bereits bei einer Rezeptorbesetzung von etwa 50% nachgewiesen werden konnte, wird als eine mögliche Erklärung dafür die Multimodalität dieser Substanz diskutiert [3]. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien haben im Vergleich zu Placebo, aber auch im direkten Vergleich mit etablierten Antidepressiva, wie Agomelatin, eine gute Wirksamkeit in der Behandlung depressiver Episoden nachgewiesen. In den Akutstudien lag die Number needed to treat (NNT) im Vergleich zu Placebo für das Ansprechen auf die Therapie bei 7 (95%-KI 6–9) und für die Remission bei 11 (95%-KI 8–17). Die Number needed to harm (NNH) für ei-

ne Therapieunterbrechung wegen unerwünschter Nebenwirkungen betrug 36 (95%-KI 24–70) [15]. Möglicherweise hat die Substanz aufgrund des besonderen Rezeptorprofils mit einem substanzialen 5-HT_3 -Antagonismus und der potenziellen Einflussnahme auf Glutamat Eigenschaften, die beeindruckende Hinweise für die Verbesserung kognitiver Dysfunktionen im Rahmen einer Depression zeigen, das heißt einer Verbesserung von Aufmerksamkeit, Lern- und Exekutivfunktionen und Gedächtnisleistung. Vortioxetin weist als Nebenwirkungen Übelkeit (Nausea) und Kopfschmerzen auf, die Verträglichkeit ist aufgrund der aktuellen Datenlage besonders im Hinblick auf sexuelle Nebenwirkungen und weitgehend fehlende Gewichtszunahme günstig.

Interessenkonflikterklärung

TM hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie Vortragshonorare von Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka und Trommsdorff erhalten. TM bzw. die Einrichtung, die er vertritt, haben Forschungsbeihilfe durch das MARS-Projekt des MPI und sonstige Unterstützung von Janssen-Cilag, Lilly und Otsuka erhalten.

CG ist Mitarbeiter von Lundbeck.

Vortioxetine – a multimodal antidepressant

Under the trade name Brintellix[®], vortioxetine, a novel antidepressant, has been approved for the European market in December 2013. The active substance is assigned to the class of the so-called multimodal antidepressants, because it interacts with various serotonin receptors and also inhibits the serotonin transporter. Placebo-controlled, double-blind short- and long-term studies, some with active reference substance, provided evidence for a good antidepressant efficacy, tolerability and safety. Particularly advantageous are the data for vortioxetine regarding the low incidence of adverse side effects and regarding the improvement of cognitive disorders in the context of depression.

Key words: Depression, antidepressants, multimodal

Literatur

1. Adell A. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs* 2010;13:900–10.
2. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:589–600.

3. Areberg J, Luntang-Jensen M, Sogaard B, Nilausen DO. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:401–4.
4. Areberg J, Sogaard B, Hojer AM. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111:198–205.
5. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomized, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:482–91.
6. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011;54:3206–21.
7. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2010;62:36–42.
8. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004;36:1319–25.
9. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010M;167:281–8.
10. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26:1408–16.
11. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:138–49.
12. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174–9.
13. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, et al. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:733–9.
14. Chen G, Lee R, Hojer AM, Buchbjerg JK, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig* 2013;33:727–36.
15. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014;68:60–82.
16. Godard J, Baruch P, Grondin S, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study. *Psychiatry Res* 2012;196:145–53.
17. Häggström L, Nielsen RZ, Dragheim M. (2013) A randomized, double-blind, active controlled study of vortioxetine (10–20 mg/d) versus agomelatine (25–50 mg/d) in adults with major depressive disorder with inadequate response to antidepressant treatment. Poster P.2.f.029 presented at the 26th ECNP Congress, Barcelona, Spain 5–9 October 2013.
18. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1765–81.
19. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:953–9.
20. Hennings JM, Owashi T, Binder EB, Horstmann S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 2009;43:215–29.
21. Holsboer F. [The future of depression research]. *Nervenarzt* 2010;81:1306, 1308, 1309–1306, 12, Passim.
22. Ising M, Lucae S, Binder EB, Bettecken T, et al. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:966–75.
23. Jacobi F, Hoffer M, Meister W, Wittchen HU. [Prevalence, detection and prescribing behavior in depressive syndromes. A German federal family physician study]. *Nervenarzt* 2002;73:651–8.
24. Jacobsen P, Mahableshwarkar A, Chen Y, Chrones L, et al. A randomized, double-blind, head-to-head, flexible-dose study of vortioxetine vs escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. Poster presented on CINP, Vancouver 2014.
25. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. Poster NR9-06 presented at the 166th American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, California, USA, 18–22 May, 2013.
26. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-week trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:313–21.
27. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2008;108:49–58.
28. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:215–23.
29. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, et al. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 2007;9:25–37.
30. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–105.
31. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, et al. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 2010;40:225–37.
32. Klengel T, Binder EB. Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2013;58:76–83.
33. Licinio J, Wong ML. Pharmacogenomics of antidepressant treatment effects. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:63–71.
34. Lucae S, Ising M, Horstmann S, Baune BT, et al. HTR2A gene variation is involved in antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:65–8.
35. Maalouf FT, Atwi M, Brent DA. Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management. *Depress Anxiety* 2011;28:946–54.
36. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2013;29:217–26.
37. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing efficacy and safety of 2 vortioxetine doses in the acute treatment of adult MDD patients. Poster NR9-01 presented at the 166th American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, California, USA, 18–22 May, 2013.
38. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of adults with major depressive disorder. Poster NR9-02 presented at the 166th American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, California, USA, 18–22 May, 2013.
39. Mahableshwarkar A, Zajacka J, Jacobson W, Chen Y, et al. Efficacy of vortioxetine on co-

- gnitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial. Poster presented on CINP, Vancouver 2014.
40. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541–7.
 41. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, et al. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol* 2010;626:83–6.
 42. McIntyre R, Lophaven S, Olsen CK. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder (MDD). *Int J Neuropsychopharmacol* 2014. E-pub 30 April 2014.
 43. Menke A, Klengel T, Rubel J, Bruckl T, et al. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav* 2013;12:289–96.
 44. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:666–75.
 45. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980–91.
 46. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13–25.
 47. Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:13–29.
 48. Nutt DJ. Beyond psychoanalectics – can we improve antidepressant drug nomenclature? *J Psychopharmacol* 2009;23:343–5.
 49. Paykel ES. Depression: major problem for public health. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15:4–10.
 50. Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:131–6.
 51. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:411–23.
 52. Pehrson AL, Cremers T, Betry C, van der Hart MG, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:133–45.
 53. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
 54. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:186–93.
 55. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
 56. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:229–33.
 57. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H. The efficacy of vortioxetine versus placebo in the treatment of adults with major depressive disorder: Data from 10 short-term studies and a meta-analysis. 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Hollywood, FL, December 8–12, 2013.
 58. Theunissen EL, Street D, Hojer AM, Vermeeren A, et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:493–501.
 59. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57:203–9.
 60. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655–79.
 61. Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(Suppl 1):S1–11.