

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 Placebo zu einem signifikant schnelleren dauerhaften Ansprechen und zur Remission depressiver Symptome. Die gepoolte Auswertung der Stu-

dien 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, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Eine *Remission*, definiert als fast völlige Symptombefreiheit und ≤ 7 Punkte auf der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD₁₇), erreichten nach 8 Wochen 43 % der Duloxetin-behandelten und 28 % der Placebo-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* (HAMD₁₇ > 18) war der Effekt von Duloxetin noch ausgeprägter, mit Remissionsraten von 38 % vs. 18 % in der Placebo-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 Ge-

samtschmerzen 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 Placebo 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 Vorder-

grund. Nach drei bis sechs Monaten gelangt der Patient in die postakute Stabilisierungsphase, anschließend folgt die

Zeit der Rückfallprophylaxe. Die Langzeitbehandlung einer Schizophrenie erstreckt sich über 10 bis 15 bis 20 Jahre. Die meisten Studien dauern jedoch nur zwei Jahre.

Nach den vorliegenden Daten und Erkenntnissen ist aber davon auszugehen, dass eine kontinuierliche Therapie die Rückfallrate verringert und die Zahl der Rehospitalisierungen deutlich senkt. Verschiedene Studien haben ergeben, dass die Rehospitalisierungsraten innerhalb eines Behandlungsjahres mit atypischen Neuroleptika geringer sind als mit konventionellen Neuroleptika (Abb. 1). Eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz eines Arzneimittels in der Langzeittherapie spielt seine *Verträglichkeit*. Daten der AMSP aus den Jahren 1993 bis 2000 zeigen, dass es in der Langzeittherapie der Schizophrenie unterschiedliche Verträglichkeitsprofile gibt, die in Abhängigkeit von der Substanz und vom betroffenen Organ auftreten. Die Auswahl der geeigneten Substanz ist dann individuell für den einzelnen Patienten vorzunehmen.

Ein Diskussionspunkt ist beispielsweise die Auslösung eines *Diabetes mellitus* durch Langzeitbehandlung mit Neuroleptika. Hier ist die Datenlage leider unbefriedigend, eine klare Aussage ist nicht möglich. Ob sich das Risiko für einen Diabetes mellitus bei Therapie mit konventionellen und atypischen Neuroleptika unterscheidet, ist bislang unklar, einige Studien zeigen Unterschiede, andere wiederum nicht. Zu bedenken ist darüber hinaus, dass schizophrene Patienten an sich schon eine höhere Inzidenz von Diabetes mellitus haben. Wichtig ist, den Patienten entsprechend zu überprüfen mit Messung des Glucosespiegels, des Bauchumfangs und Feststellung des Body Mass Index.

Gewichtsveränderungen sind weitere relativ häufig beobachtete unerwünschte Wirkungen einer Neuroleptika-Therapie. Hier gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Neuroleptika. Eine Verhaltenstherapie kann dem Patienten helfen, sein Gewicht besser zu kontrollieren.

Extrapyramidale Syndrome sind die folgenschwersten Nebenwirkungen der

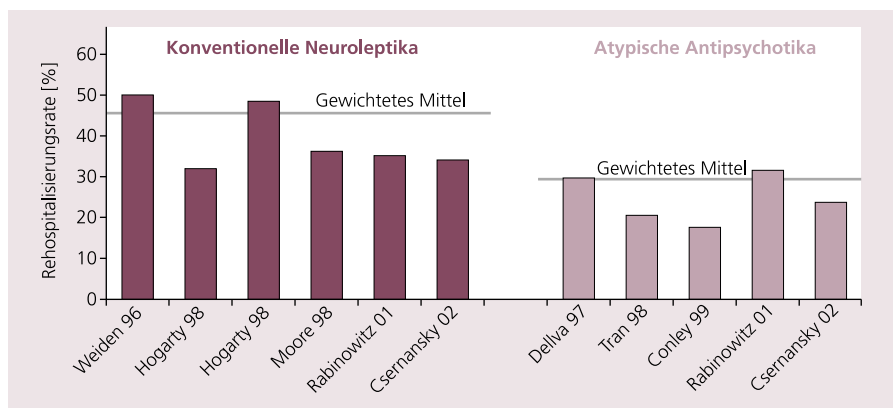


Abb. 1. Rehospitalisierungsraten innerhalb eines Jahres bei Behandlung schizophrener Patienten mit konventionellen und atypischen Neuroleptika: Ergebnisse verschiedener Studien [nach Rüther]

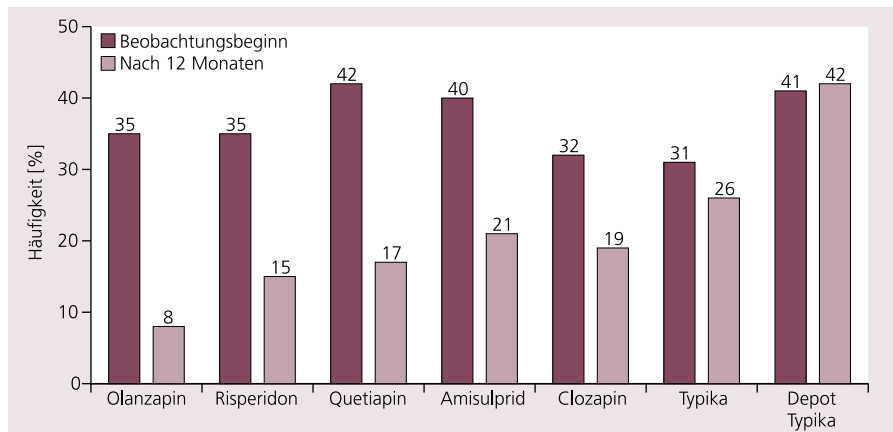


Abb. 2. Häufigkeit eines extrapyramidalen Syndroms zu Behandlungsbeginn und nach 12 Monaten bei Patienten der deutschen SOHO-Studie [nach Czekalla]

konventionellen Substanzen. Sie verringern die Lebensqualität, erfordern eine zusätzliche Medikation mit Anticholinergika, erhöhen das Risiko für Non-Compliance und die Entwicklung einer tardiven Dyskinesie und letztendlich für das Scheitern der therapeutischen Allianz zwischen Patient und Arzt. Diese unerwünschten Wirkungen treten bei den atypischen Neuroleptika wesentlich seltener auf als bei den konventionellen Substanzen.

In der Schizophrenia-Outpatient-Health-Outcomes-Studie (SOHO) werden unter Praxisbedingungen Langzeitdaten über drei Jahre gesammelt. Das subjektive Wohlbefinden (gemessen mit der Subjective well-being under neuroleptic treatment Scale – SWN) ist primärer Endpunkt. 12-Monatsdaten aus Deutschland zeigen, dass die mit Olanzapin (Zyprexa®) behandelten Patienten ihre Initialtherapie in 77,9 % der Fälle beibehalten hatten. Mit Risperidon

waren es 67,0 %, mit Quetiapin 56,1 % und mit Amisulprid 57,4 %. Der mittlere SWN-Wert stieg bei den mit Olanzapin behandelten Patienten am stärksten, und zwar sowohl insgesamt als auch in drei von fünf Unterkategorien. Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in der Häufigkeit eines extrapyramidalen Syndrom, es trat in der Olanzapin-Gruppe innerhalb von 12 Monaten am seltensten auf (Abb. 2).

Gute Verträglichkeit und Compliance sind wichtige Eckpfeiler einer Langzeittherapie, die eine erfolgreiche Rückfallprophylaxe bei Schizophrenie ermöglicht.

Quelle

Prof. Dr. med. E. Rüther, Göttingen, Prof. Dr. med. D. Naber, Hamburg, Satellitensymposium „Medikamentöse Langzeitbehandlung psychiatrischer Patienten – Therapieoptionen 2004“, veranstaltet von Lilly Pharma im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2004, Berlin, 26. November 2005.

sh