

logskala; 0–100 mm) auf. 1214 Patienten (43%) waren zu Studienbeginn unbehandelt; 1219 (43,2%) mit einem Antidepressivum und 392 (13,9%) mit mehreren Antidepressiva vorbehandelt. Unter Duloxetin stieg die Zahl der arbeitsfähigen Patienten innerhalb von sechs Monaten von 54,8% auf 83,8% an. Parallel zum Anstieg der Arbeitsfähigkeit verbesserte sich der IDS-C-Gesamtscore. Der Anteil arbeitsfähiger Patienten erhöhte sich in der Gruppe der Patienten mit einer initialen Schmerzstärke von ≥ 30 mm VAS von 53,5% auf 84,4% (Abb. 1). Der Wert auf der VAS als Maß für die Schmerzsymptomatik verbesserte sich dabei von 65 auf 32 mm. Auch die Vorbehandlung war für die Arbeitsfähigkeit relevant. Bei erstmals antidepressiv behandelten Patienten stieg die Zahl der Arbeitsfähigen von 58,2% auf 86%, bei Patienten, die mehrfach vorbehandelt waren, von 50,8% auf 79,3%. Die erfolgreiche und rechtzeitige Behandlung von depressiven Erkrank-

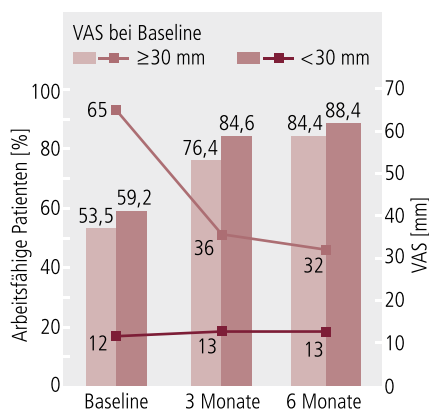


Abb. 1. Arbeitsfähigkeit und durchschnittliche Schmerzstärke auf der visuellen Analogskala (VAS) unter Therapie mit Duloxetin [nach 2]

kungen und begleitenden körperlich-schmerzhaften Symptomen nützt damit nicht nur dem Patienten. Sie ist auch aus ökonomischer Sicht relevant. Denn Arbeitsunfähigkeit ist ein wesentlicher Kostenfaktor. 82% der Gesamtkosten einer Depression sind indirekte Kosten, während nur knapp ein Fünftel für Arztbesuche, Medikamente und Psychotherapie veranschlagt werden muss. Nach

Daten, die 2004 publiziert wurden, fallen pro Patient pro depressiver Episode 2517 Euro an, davon 2054 Euro für Produktivitätsausfall [3].

Quelle

Prof. Dr. Wolfgang Schreiber, Deggendorf; Pressegespräch „Depression und Arbeitsfähigkeit – die gesundheitsökonomische Bedeutung einer effektiven Therapie“, München, 16. April 2013, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH.

Literatur

1. Schneider E, et al. Early reduction in painful physical symptoms is associated with improvements in long-term depression outcomes in patients treated with duloxetine. BMC Psychiatry 2011;11:150.
2. Happich M, et al. Depression treatment with duloxetine and reduction of inability to work. Depress Res Treat 2012;2012:264854 doi: 10.1155/2012/264854.
3. Gandjour A, et al. Costs and quality in the treatment of acute depression in primary care: a comparison between England, Germany and Switzerland. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:201–8.

Dr. Beate Fessler, München

Depression bei älteren Patienten

Vortioxetin ist wirksam und gut verträglich

In einer achtwöchigen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vortioxetin bei älteren Patienten mit einer rezidivierenden Depression untersucht. Referenzsubstanz zur Kontrolle der Sensitivität des Studiendesigns war Duloxetin. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der 24-Item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24) ab Einschluss bis Woche 8. Vortioxetin zeigte nach Woche 8 eine signifikant größere Verbesserung des Scores als Plazebo. Auch Duloxetin war Plazebo signifikant überlegen. Sowohl die Response- als auch die Remissionsraten waren unter Vortioxetin höher als unter Plazebo. Vortioxetin war gut verträglich. Nur Übelkeit trat signifikant häufiger auf als unter Plazebo.



Mit einem Autorenkommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach

Nur relativ wenige kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit neuerer (nichttrizyklischer) Antidepressiva bei älteren Patienten. Insgesamt zeigen sie, dass diese Antidepressiva zwar wirksamer sind als Plazebo, die Erfolge aber oft nur bescheiden ausfallen und beträchtlich variieren. In der vorliegenden

Studie wurden bei älteren depressiven Patienten über acht Wochen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vortioxetin (5 mg/Tag) mit Plazebo verglichen [1]. Vortioxetin (LuAA21004) zeigt mehrere molekulare Angriffspunkte:

- Antagonist an 5-HT₃- und 5-HT₇-Serotoninrezeptoren

- partieller 5-HT_{1B}-Rezeptoragonist
- 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Die Zulassung für Vortioxetin zur Behandlung der Major Depression wurde 2012 bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA und der amerikanischen FDA beantragt.

In die vorliegende Studie wurde Duloxetine (60 mg/Tag) als aktive Kontrolle mit einbezogen, da es eine antidepressive Wirksamkeit bei älteren Patienten gezeigt hatte und zudem einige kognitive Parameter verbesserte. Die Studie wurde in der Zeit von Februar 2009 bis Februar 2010 von 81 psychiatrischen bzw. geriatrischen Zentren in einigen europäischen Ländern (darunter Deutschland) sowie in Kanada und den USA durchgeführt.

Studiendesign

Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten von ≥ 65 Jahren mit der Diagnose einer Major Depression nach DSM-IV-TR und

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

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

einer akuten depressiven Episode einer Major Depression. Die Episode bestand seit mindestens vier Wochen und es trat wenigstens eine Episode vor dem 60. Lebensjahr auf. Der Score der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) war ≥ 26 (wenigstens moderate Depression) beim Screening und Einschluss in die Studie. Ausschlusskriterien waren unter anderem ein Punktwert im Mini-Mental-Status-Test von < 24 (wenigstens leichte Demenz), andere psychiatrische Begleiterkrankungen, sowie manische/hypomane Episoden, Schizophrenie oder andere psychotische Störungen in der Vorgeschichte. Ausgeschlossen waren auch Patienten mit einem Engwinkelglaukom, mit einem Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, einem abnormalen TSH-Wert und abnormalen Vitalparametern.

Intervention

Geeignete Patienten wurden randomisiert (1 : 1 : 1) einem der folgenden Behandlungsarme zugeteilt:

- Vortioxetin (5 mg/Tag)
- Duloxetin (60 mg/Tag)
- Plazebo

Studienziele

Die Visiten fanden bis Woche 2 wöchentlich und danach alle zwei Wochen statt. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vortioxetin im Vergleich zu Plazebo. Mithilfe prospektiv festgelegter Tests wurde zudem der Effekt von Vortioxetin auf die kognitive Funktion untersucht.

Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der HAMD-24 vom Einschluss bis Woche 8 (LOCF: last observation carried forward). Sekundäre Parameter waren Response- (Abfall des Scores der HAMD-24 um $\geq 50\%$) und Remissionsrate (HAMD-17-Score ≤ 7 ; Score der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung, [CGI-S] ≤ 2). Die kognitiven Effekte (verbales Lernen und Gedächtnis sowie die kognitive Leistung) wurden beim Einschluss und der letzten Visite beurteilt. Es wurden angewendet:

- Der ReyAuditory Verbal Learning Test (RAVLT), bei dem 15 Wörter in drei Durchgängen nach Vorlesen jeweils frei reproduziert werden mussten. Auswertungsparameter waren die Anzahl der behaltenen Begriffe aus allen drei Durchgängen und die Anzahl der behaltenen Worte nach einer Latenz von 30 Minuten.
- Der Digit Symbol Substitution Test (DSST), bei dem die Probanden gemäß einer vorgegebenen Tabelle einzelnen einstelligen Zahlen einer Liste ein zugehöriges Symbol zuordnen mussten. Ausgewertet wurde die Anzahl korrekter Symbole innerhalb einer Periode von zwei Minuten.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die von Patienten spontan berichteten und die vom Arzt beobachteten unerwünschten Ereignisse erfasst. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchungen, Körpergewicht, BMI, EKG und die Befunde der körperlichen Untersuchung ausgewertet.

Studienergebnisse

Patienten

Insgesamt wurden 452 Patienten eingeschlossen (Vortioxetin: n=156, Duloxetin: n=151, Plazebo: n=145). Sie waren im Mittel 71 Jahre alt und hatten bei Einschluss einen mittleren MADRS-Score von 30 sowie einen mittleren CGI-S-Score von 4,7 (mäßig bis deutlich krank). Die akute Episode begann etwa 7 bis 8 Monate vor dem Einschluss. Insgesamt brachen 13% der Patienten die Behandlung vorzeitig ab (Vortioxetin 13%, Duloxetin 15%, Plazebo 12%); der häufigste Grund hierfür waren unerwünschte Wirkungen.

Wirksamkeit

Vortioxetin war nach einer Behandlungszeit von acht Wochen signifikant wirksamer als Plazebo ($p=0,0011$). Der Unterschied im HAMD-24-Score betrug 3,3 Punkte (Abb. 1). Auch nach sechs Wochen war der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,024$; Behandlungsunterschied: 2,1 Punkte). Auch der CGI-S-Score sank im Vergleich zu Plazebo bis zur Woche 8 signifikant ($p<0,001$).

Die Responder- und Remitter-Raten waren unter Vortioxetin (53,2% bzw. 29,2%) signifikant höher als unter Plazebo (35,2% bzw. 19,3%; $p<0,01$ bzw. $p<0,05$). Duloxetin war ebenso in allen Wirksamkeitsparametern einer Plazebo-Behandlung signifikant überlegen. Im DSST zeigte Vortioxetin eine Verbesserung im Vergleich zu Plazebo ($p<0,05$). Im RAVLT waren die Patienten unter Vortioxetin sowohl direkt nach dem Lernen als auch nach einer Latenzzeit erfolgreicher als die Plazebo-Patienten ($p<0,05$). Duloxetin war nur im RAVLT der Plazebo-Behandlung überlegen ($p<0,01$).

Verträglichkeit

Wenigstens ein unerwünschtes Ereignis hatten 62% der Vortioxetin-Patienten, 78% der Duloxetin- und 61% der Plazebo-Patienten. Am häufigsten traten Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit und Obstipation auf. Unter Vortioxetin war nur ein unerwünschtes Ereignis (Übelkeit) signifikant häufiger als unter Plazebo (21,8% vs. 8,3%; $p<0,01$). Unter Duloxetin waren dies mehrere (6). Sexuelle Dysfunktion, wie Orgasmus- oder Erektionsstörungen, trat nur unter Duloxetin auf. Wegen unerwünschter Ereignisse beendeten die Studie 3% der Plazebo-, 6% der Vortioxetin- ($p=0,26$) und 10% der Duloxetin-Patienten ($p=0,016$). Es gab sechs ernsthafte unerwünschte Ereignisse: vier in der Plazebo-Gruppe, je eines in der Vortioxetin- und Duloxetin-Gruppe. Bei den Laborwerten, den Vitalparametern, im Gewicht und im EKG traten keine Veränderungen auf.

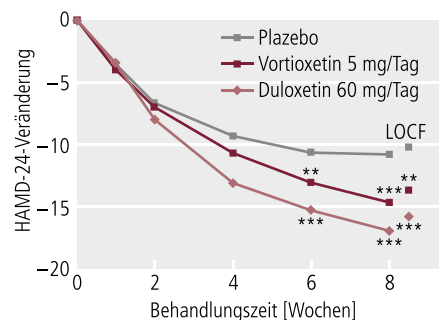


Abb. 1. Mittlere Änderung des HAMD-24-Gesamtscores vom Einschluss bis Woche 8; LOCF: last observation carried forward; ** $p<0,01$, * $p<0,001$, jeweils im Vergleich zu Plazebo [mod. nach 1]**

Nach Ansicht der Autoren war Vortioxetin bei älteren Patienten wirksam und gut verträglich.



Kommentar

Die vorliegende Studie ist im Hinblick auf Design (Plazebo-Kontrolle, Referenzsubstanz, Behandlungsdauer) und Kohortenstärke eine solide Untersuchung. Sie zeigt, dass die Pharmakotherapie der Depression älterer Patienten *langsamer* zum Erfolg führt und daher mehr Zeit beansprucht als die jüngerer Patienten. In Studien mit Patienten ab 18 Jahren war die Wirksamkeit

von Vortioxetin der von Plazebo bereits nach zwei Wochen signifikant überlegen [2]. In der vorliegenden Studie wirkte die Substanz erst nach sechs Wochen besser als Plazebo. Auch waren die Responder- und Remitter-Raten bei jüngeren Patienten höher als bei der älteren Population.

Auch wenn in der vorliegenden Studie der Vergleich mit der Referenzsubstanz nicht beabsichtigt war, hat es doch den Anschein, dass Duloxetin etwas wirksamer war als die Prüfsubstanz. Das könnte an der relativ *niedrigen Dosis* von Vortioxetin gelegen haben. Zuge-

lassen wird Vortioxetin vermutlich auch zum Einsatz mit höheren Dosen.

Quellen

1. Katona C, et al. 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.
2. Henigsberg N, 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.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Abhängig von der Natalizumab-Serumkonzentration?

Das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) steigt mit zunehmender Plasmakonzentration des Antikörpers. Eine Verlängerung des Dosierungsintervalls könnte das PML-Risiko möglicherweise verringern.

Die PML ist eine schwere demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird. Bei der Natalizumab-Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose ist sie die am meisten gefürchtete Komplikation, weil die Erkrankung bei bis zu 20% der betroffenen Patienten tödlich verläuft oder schwere Behinderungen verursacht. Verschiedene Risikofaktoren werden bei der Entstehung einer PML unter Natalizumab-Therapie diskutiert, unter anderem das *Körpergewicht* und die *Natalizumab-Serumkonzentration*.

Demographische und klinische Daten einer Kohorte von 301 Natalizumab-Patienten des Rocky Mountain MS Clinic Registry (RMMSC) und von Natalizumab-Patienten aus verschiedenen anderen Registern wurden analysiert. In den ersten zwei Behandlungsjahren stieg die *Plasmakonzentration* von Natalizumab von etwa 16 auf 32 µg/ml. Die Plasmakonzentration von Natalizumab nahm in der AFFIRM-Studie (Natalizumab safety and efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis)

vom 6. bis zum 24. Monat um 30%, in der SENTINEL-Studie (Safety and efficacy of natalizumab in combination with Avonex® [IFN alfa-1a] in patients with relapsing-remitting MS) um 24% zu (Abb. 1). Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 75 kg hatten höhere mittlere Plasmakonzentrationen und eine stärkere VLA-4-Lymphozyten-Sättigung als schwerere Patienten. Hieraus wurde folgende *Hypothese* generiert: Wenn eine Erhöhung der Plasmakonzentration und Sättigung bei Per-

sonen mit niedrigerem Körpergewicht das PML-Risiko erhöht, müsste die PML häufiger bei Personen mit niedrigerem Körpergewicht auftreten. Damit könnte auch der Befund erklärt werden, dass in Europa trotz geringerem Einsatz von Natalizumab um 54% mehr PML-Fälle auftraten als in den USA, weil das durchschnittliche Körpergewicht der Europäer niedriger als das der Amerikaner ist. Eine *Verlängerung des Dosierungsintervalls* könnte möglicherweise zu einer Senkung der Plasmaspiegel und zu einer Verringerung des PML-Risikos beitragen.

Fazit

Hohe Natalizumab-Plasmakonzentrationen aufgrund eines niedrigen Körpergewichts oder einer langen Therapie erhöhen möglicherweise das PML-Risiko, indem die Immunüberwachung des JC-Virus im zentralen Nervensystem vermindert wird. Möglicherweise kann dieses Risiko durch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Natalizumab verringert werden. Dies muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

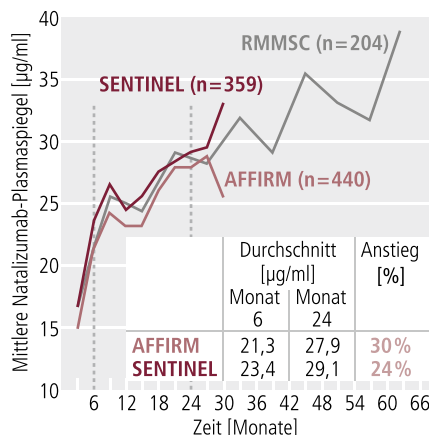


Abb. 1. Natalizumab-Plasmaspiegel steigen im Verlauf der Therapie [Foley et al.]

Quelle

Foley S, et al. Natalizumab related PML: An evolving risk stratification paradigm. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S30.002.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

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

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