

Tab. 1. Unterschiede in der Therapie schmerzhafter diabetischer Polyneuropathien mit Pregabalin, Duloxetin und Amitriptylin hinsichtlich Schmerz und Schlafqualität (Mittelwerte mit Standardfehler); angegeben sind jeweils die Werte für die Plazebo-Run-in-Phase und die darauf folgenden je zweiwöchigen Perioden mit zunächst niedriger und dann hoher Dosis des Pharmakons

| | Pregabalin | | | Duloxetin | | | Amitriptylin | | |
|------------|----------------------|----------------|-------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| | Plazebo ¹ | Niedrige Dosis | Hohe Dosis | Plazebo ¹ | Niedrige Dosis | Hohe Dosis | Plazebo ¹ | Niedrige Dosis | Hohe Dosis |
| n | 24 | 21 | 19 | 23 | 23 | 23 | 27 | 24 | 23 |
| BPI-Score | 3,1 (0,4) | 2,3* (0,4) | 2,4 (0,4) | 3,4 (0,5) | 2,5** (0,4) | 2,2* (0,4) | 3,5 (0,4) | 2,7* (0,4) | 2,6 (0,4) |
| n | 25 | 21 | 17 | 21 | 20 | 23 | 27 | 23 | 23 |
| TST [min] | 371,6 (11,8) | 380,6 (9,1) | 410,3** (10,2) | 381,4 (9,4) | 338,1**** (12,1) | 356,6* (13,8) | 368,6 (8,9) | 378,3 (12,0) | 393,8 (10,9) |
| SE [%] | 77,3 (2,5) | 79,2 (1,9) | 85,4***(2,1) | 79,4 (2,0) | 70,4**** (2,5) | 74,2* (2,9) | 76,7 (1,9) | 78,7 (2,5) | 82,0 (2,3) |
| WASO [min] | 90,9 (11,8) | 81,8 (8,8) | 57,2** (10,3) | 85,6 (9,0) | 120,2** (11,0) | 100,5 (12,8) | 91,0 (9,4) | 78,8 (12,2) | 66,6* (10,8) |

¹ Wert nach achttägigem Plazebo-Run-in;

BPI: Brief pain inventory; TST: total sleep time (Gesamtschlafzeit); SE: sleep efficiency (Schlafeffizienz); WASO: wake after sleep onset (Wachzeit nach Schlafbeginn);

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001 vs. Plazebo-(Ausgangs-)Wert

- Amitriptylin 25 mg morgens, 50 mg zur Nacht
- Duloxetin 2-mal 60 mg
- Pregabalin 2-mal 300 mg

Studienergebnisse

Alle drei Behandlungen waren signifikant wirksamer als Plazebo bezüglich des primären Endpunkts (Schmerzintensität, **Tab. 1**), gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI; 0–10; 0 Punkte entsprechen Schmerzfreiheit). Allerdings bestand zwischen den aktiven Therapien kein Unterschied. Amitriptylin und Pregabalin verbesserten auch die Schlafqualität (Parameter siehe **Tab. 1**). Dies war bei Duloxetin

nicht der Fall. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse traten unter Pregabalin am häufigsten auf.

Kommentar

Die hier durchgeführte Studie ist dahingehend bemerkenswert, dass sie versucht, drei Therapieansätze zur Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen direkt miteinander zu vergleichen. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass eine Behandlungsdauer von zwei Wochen in der angestrebten Zieldosis sehr kurz ist und dass die Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Therapiegruppen relativ klein waren. Die Studie war daher von vornherein

nicht dafür ausgelegt, Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den drei Substanzen nachzuweisen. Bei Patienten mit gestörtem Nachtschlaf sollten allerdings Amitriptylin und Pregabalin zum Einsatz kommen. Zu beachten ist, dass Pregabalin mehr Nebenwirkungen hatte als Amitriptylin und Duloxetin.

Quelle

Boyle J, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012;35:2451–8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Subgruppenanalyse der PADRE-Studie

Duloxetin verbessert Arbeitsfähigkeit depressiver Patienten

Depressive Episoden gehören zu den Hauptursachen von Arbeitsunfähigkeit. Das gilt ganz besonders, wenn sie von Schmerzen begleitet werden. Eine Subgruppenanalyse der PADRE-Studie hat nun gezeigt, dass eine Therapie mit Duloxetin die Erwerbsfähigkeit verbessert.

PADRE (Painful physical symptoms in depressed patients relation to treatment outcomes in clinical practice), eine prospektive nichtinterventionelle Beobachtungsstudie, hatte gezeigt, dass bei Patienten mit akuter depressiver Episode (n=4517), die neu auf Duloxetin (z. B. Cymbalta[®]) eingestellt werden, eine

frühe Reduktion der depressionsbegleitenden Schmerzsymptomatik als Prädiktor für eine Remission herangezogen werden kann [1]. Ließ sich der Schmerz innerhalb von vier Wochen um mindestens die Hälfte reduzieren, lag die Remissionsrate (IDS-C = Inventory of depression symptomatology – clinician

rated ≤12) nach sechs Monaten bei 66,9%, andernfalls nur bei 36,5%. Zu Studienbeginn litten nach Einschätzung des jeweils betreuenden Arztes 87,8% der Patienten an einer relevanten Schmerzsymptomatik, die bei etwa zwei Drittel der Patienten organisch nicht erklärbar war.

IDS-C, VAS und Arbeitsfähigkeit verbessert

In einer Subgruppenanalyse der PADRE-Studie wurden nun auch Daten zur Arbeits(un)fähigkeit bei 2825 Patienten erhoben [2]. 1266 Patienten (44,8%) waren zu Studienbeginn arbeitsunfähig, 2185 Patienten (79,4%) wiesen eine Schmerzstärke von ≥30 mm auf der VAS (visuelle Ana-

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-

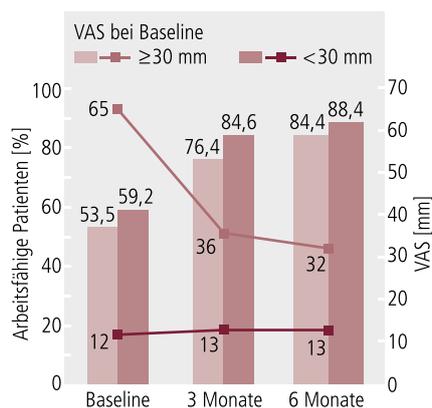


Abb. 1. Arbeitsfähigkeit und durchschnittliche Schmerzstärke auf der visuellen Analogskala (VAS) unter Therapie mit Duloxetin [nach 2]

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