

punkt). Ebenso sank der mittlere MADRS-Score unter allen Dosen signifikant (jeweils: $p < 0,05$).

Die HAMD-24-Responderate und die HAMD-17-Remissionsrate waren in den Vortioxetin-Gruppen signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (jeweils: $p < 0,05$; **Tab. 1**). Die SDS-Scores unter Vortioxetin änderten sich gegenüber Placebo nicht signifikant.

Verträglichkeit. Von den 559 Patienten in der Verträglichkeitsanalyse berichteten 252 (45,1%) insgesamt 511 unerwünschte Ereignisse (39,3% der 1-mg-Gruppe, 56,4% der 5-mg-Gruppe, 41,7% der 10-mg-Gruppe und 42,9% der Placebo-Gruppe). Häufiger als unter Placebo traten unter der Behandlung mit Vortioxetin Übelkeit (15,7%), Kopfschmerz (11,4%) und Benommenheit auf (6,5%; unter Placebo: 4,3%, 7,9% und 2,1%).

Sexuelle Dysfunktionen wurde kaum berichtet (ein Bericht über verminderte Libido in der 10-mg-Gruppe). Die Vitalparameter, das EKG und die Laborwerte änderten sich nicht klinisch signifikant. Die Gewichtsänderungen waren gering (bis zu 2,2% unter Vortioxetin und 2,9% unter Placebo). Es traten

Tab. 1. Response- und Remissionsraten nach acht Wochen (sekundäre Endpunkte) [1]

	Behandlungsgruppe			
	1 mg/Tag	5 mg/Tag	10 mg/Tag	Placebo
Responderate [%]	47,5*	45,3*	49,6*	23,0
Remissionsrate [%]	20,9*	24,5*	23,7*	11,5

* $p < 0,05$ vs. Placebo

sechs ernsthafte unerwünschte Ereignisse auf (Pankreatitis und Suizidversuch in der 10-mg-Gruppe, Tachykardie in der 5-mg-Gruppe, hypertensive Krise in der 1-mg-Gruppe sowie Pankreatitis und starker Schwindel in der Placebo-Gruppe). Aufgrund der Ergebnisse folgerten die Autoren, dass die Testsubstanz in dieser Studie wirksam und gut verträglich war.



Kommentar

Vortioxetin war in nahezu allen Zielparametern der Placebo-Behandlung überlegen, wobei die Reponse- und Remissionsraten mit unter 50% eher durchschnittlich waren. Zur statistischen Signifikanz des Wirksamkeitsunterschieds mögen die niedrigen Placebo-Werte beigetragen haben. Die vorliegende Studie gibt allerdings keinerlei Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. So gab es zwischen

den drei Dosen keine Unterschiede, weder in der Wirksamkeit noch in der Verträglichkeit. Inzwischen sind weitere Studien mit Vortioxetin durchgeführt worden, deren Ergebnisse jedoch noch nicht vollständig publiziert sind. Einem Medscape-Bericht vom Oktober 2012 zufolge wird im Fall einer Zulassung die empfohlene Dosis nach Aussage eines Prüfarztes (Prof. Cornelius Catona) wahrscheinlich zwischen 5 und 20 mg/Tag liegen [2].

Quellen

1. 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.
2. Brauser D. Depression im Alter: Neues Antidepressivum mit Mehrfach-Wirkung und günstigem Risikoprofil. <http://www.medscapemedizin.de/artikel/4900418> (24.10.2012).

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfartshausen

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

Kombination Duloxetin/Pregabalin nicht besser oder schlechter als Hochdosis-Monotherapien

Spricht ein Patient mit diabetischer Polyneuropathie auf Duloxetin oder Pregabalin initial nicht ausreichend an, so führen laut einer großen aktuellen Studie eine Dosisverdopplung oder Kombinationstherapie gleichermaßen zum Ziel. Bei der Monotherapie in der initialen Studienphase zeigten sich indes Vorteile für Duloxetin, so die Ergebnisse eines sekundären Studienendpunkts. Die Studienergebnisse wurden auf einem Pressegespräch der Firma Lilly auf dem Deutschen Schmerzkongress 2012 in München vorgestellt.

Mehr als die Hälfte der Menschen mit diabetischer Polyneuropathie (DPNP) sind in der Lebensqualität stark beeinträchtigt [1]. Hauptgrund dafür ist der oft starke, als brennend, elektrisierend, einschneidend oder scharf beschriebene Schmerz.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden zur

Erstlinientherapie unter anderem der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin (Cymbalta®) und der Calciumkanalblocker Pregabalin (Lyrica®) empfohlen. Offen war bisher, ob eine kombinierte Gabe beider Wirkstoffe Patienten helfen kann, die auf eine initiale Monotherapie nicht ansprechen.

Größte Kombinationsstudie mit Duloxetin und Pregabalin

Genau dies wurde nun in der COMBO-DN(Combination vs monotherapy of pregabalin and duloxetine in diabetic neuropathy)-Studie untersucht. Von 1074 gescreenten Patienten mit DPNP wurden 811 randomisiert. Die Studie umfasste vier Studienarme. Zwei der Gruppen erhielten zunächst eine Duloxetin-Monotherapie (60 mg/Tag; n=404) und die beiden anderen eine Pregabalin-Monotherapie (300 mg/Tag; n=407).

Nur die Patienten, die bis Woche 8 nicht mindestens eine 30%ige Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik laut Brief Pain Inventory (BPI) erreichten, wurden in die zweite Studienphase eingeschlossen; dies waren insgesamt 149 Duloxetin- und 194 Pregabalin-Patienten. Hier wurden nun beide Studienarme weiter aufgesplittet in jeweils

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

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

einen Arm mit Dosisverdopplung der Monotherapie und einen Arm mit Kombinationstherapie. Es wurden also letztlich die Patienten in einer Gruppe mit 120 mg Duloxetin/Tag, in einer weiteren Gruppe mit 600 mg Pregabalin/Tag und in zwei Gruppen mit 60 mg Duloxetin/Tag plus 300 mg Pregabalin/Tag behandelt.

Vergleichbare Ergebnisse

Beurteilt wurde primär die Schmerzreduktion laut BPI in Woche 16 der Studie, also nach acht Wochen intensiver Therapie. Obwohl der Schmerz sowohl mit den Hochdosis-Monotherapien als auch mit der Kombinationstherapie weiter verringert wurde, konnte man zwischen diesen beiden Therapiestrategien mit -2,16 vs. -2,35 Punkten keinen signifikanten Unterschied beim BPI feststellen (Differenz -0,19; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] -0,61 bis +0,23; $p=0,37$). Eine ge-

trennte Auswertung aller vier Gruppen liegt nicht vor.

Head-to-Head-Vergleich der initialen Monotherapien

Einer der sekundären Endpunkte war die Schmerzreduktion der Patienten unter den Monotherapien in der ersten Studienphase. Hier zeigte Duloxetin schon nach vier Wochen mit -1,76 vs. -1,40 Punkten signifikante Vorteile im Vergleich mit Pregabalin (Differenz -0,37, 95%-KI -0,63 bis -0,10, $p<0,007$). Dieser Effekt hatte sich bis Woche 8 verstärkt ($p<0,001$). Auch die Alltagsfähigkeiten unter Duloxetin waren im Vergleich mit Pregabalin besser. Die unerwünschten Wirkungen waren unter den Monotherapien weitgehend vergleichbar; Unterschiede wurden etwa bei Übelkeit (14,2% mit Duloxetin vs. 6,5% mit Pregabalin) und Benommenheit (7,2% vs. 15,1%) beobachtet. Die Kombinationstherapie führte nicht

zu einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit in den Gruppen – eher im Gegenteil [2].

Quelle

Dr. Kai-Uwe Kern, Wiesbaden. Pressegespräch „Sind zwei wirklich besser als eins? Neue Daten aus der bisher größten randomisierten, doppelblinden Kombinationsstudie mit Duloxetin und Pregabalin bei DPNP“, veranstaltet von Lilly Deutschland im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses 2012 (DGSS), Mannheim, 18. Oktober 2012.

Literatur

1. Galer BS, et al. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:123–8.
2. Wilhelm S, et al. Use of duloxetine or pregabalin in monotherapy versus combination therapy of both drugs in patients with painful diabetic neuropathy: the „COMBO-DN Study“, a randomized double-blind parallel-group trial. 48th Annual EASD Meeting, Berlin, 2. Oktober 2012.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Schlaganfall

Citicolin ist beim akuten ischämischen Insult nicht wirksam

Citicolin (CDP-Cholin) hatte bei der Behandlung des akuten ischämischen Insults in einer großen Placebo-kontrollierten Studie mit fast 2300 Patienten keinen Einfluss auf die Regeneration der Patienten nach 90 Tagen.

 Mit einem Autorenkommentar von Prof. H.-C. Diener

Es gibt inzwischen weit über 100 Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Insults, die fast alle negativ ausgegangen sind. *Citicolin* (CDP[Cytidin-5'-diphosphat]-Cholin) ist essenziell für die Biosynthese von Membranphospholipiden in Neuronen und wird daher als Neuroprotektivum angesehen. Es gibt eine Reihe von kleineren Studien, in denen eine Wirksamkeit von Citicolin nachgewiesen werden konnte. Eine Metaanalyse ergab sogar einen signifikanten Behandlungseffekt für orales Citicolin in Dosierungen zwischen 500 und 2000 mg/Tag bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall [1].

Die Wirksamkeit von Citicolin sollte daraufhin in einer großen, prospektiven Phase-III-Studie nachgewiesen werden [2]. Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ICTUS (International citicoline trial on acute stroke) wurde in Deutschland, Portugal und Spanien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem ischämischen Insult und mittelschweren Beschwerden. Der Symptombeginn durfte maximal 24 Stunden zurückliegen. Alle Patienten erhielten eine bestmögliche Schlaganfalltherapie entsprechend dem örtlichen Vorgehen – einschließlich einer Thrombolyse mit rekombinatem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA [Al-

teplase]), wenn indiziert. Zusätzlich erhielten sie randomisiert für sechs Wochen

- Citicolin: in den ersten drei Tagen 1000 mg alle 12 Stunden als intravenöse Infusion, ab Tag 4 zweimal täglich 1000 mg oral (alle 12 Stunden) oder
- Placebo: zunächst Infusionen, anschließend Tabletten

Primärer Studienendpunkt war das Ausmaß der Regeneration nach 90 Tagen, ermittelt durch einen globalen Test, der sich aus folgenden drei Skalen zusammen setzte:

- National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; Skala zur Erfassung neurologischer Defizite): Score ≤ 1
- Modifizierte Rankin-Skala (mRS; Skala zur Erfassung des Behinderungsgrads): Score ≤ 1
- Barthel-Index (Skala zur Beurteilung der Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens): Score ≥ 95

Die wichtigsten Sicherheitsendpunkte waren die Häufigkeit von symptomatischen intrakraniellen Blutungen bei Patienten, die mit rt-PA behandelt wurden,