

Neurokinin-Antagonist

Aprepitant gegen Depression unwirksam

Präklinische Studien legten eine Wirkung des Neurokinin-Antagonisten Aprepitant gegen Depressionen nahe. Umfangreiche klinische Studien konnten diese Wirkung nicht bestätigen.

Aprepitant blockiert hochselektiv die Bindung von Substanz P an den Neurokinin-1-Rezeptor. Das bedingt unter anderem eine antiemetische Wirkung. Als Emend® ist Aprepitant in Verbindung mit einer Standardtherapie zur Prophylaxe des Chemotherapie-induzierten Erbrechens zugelassen.

Präklinische Studien ließen auch auf eine antidepressive und anxiolytische Wirkung von Aprepitant schließen. So zeigten Patienten bei sechswöchiger Behandlung mit 300 mg/Tag Aprepitant oder 20 mg/Tag Paroxetin einen vergleichbaren und von Placebo signifikant verschiedenen Verlauf der Depressionssymptomatik. Inzwischen liegen allerdings die Ergebnisse von fünf randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien vor, denen zufolge Aprepitant bei Depressionen nicht wirksam ist. Aprepitant wurde dabei für

8 Wochen in Tagesdosen von 80 oder/und 160 mg eingesetzt. Drei Studien wiesen auch eine aktive Kontrollgruppe mit 20 mg/Tag Paroxetin auf.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des Scores auf der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17) nach 8 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Der Ausgangswert lag zwischen 27,1 und 28,7.

Unter der Placebo-Behandlung sank der HAMD-17-Score innerhalb von 8 Wochen je nach Studie um 12 bis 15 Punkte. In keiner Studie war ein Unterschied im Verlauf zwischen Placebo- und Aprepitant-Gruppe zu beobachten. Im einzelnen betrug nach 8 Wochen die Differenz (Δ) zum HAMD-17-Wert der Placebo-Gruppe in

- Studie 059:
Aprepitant 160 mg $\Delta = 0,2$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,2$ ($p < 0,05$)

- Studie 061:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,1$ ($p < 0,05$)

- Studie 062:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = -0,4$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,9$ ($p < 0,05$)

- Studie 063:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,3$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = 0,2$ (n.s.)

- Studie 073:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,7$ (n.s.)

Analoge Ergebnisse zeigten sich für den klinischen Gesamteindruck (CGI-I), Item 1 der HAMD (depressive Stimmung) und die Ansprechrate laut HAMD. Die Studienreihe hatte demnach ein enttäuschendes Ergebnis. Einziger tröstlicher Aspekt: Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen bewegte sich auf Placebo-Niveau.

Quelle

Montgomery SA. Peptide approaches in the treatment of major depression – lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant. 17th ECNP Congress, Stockholm, 11. Oktober 2004.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Escitalopram

Stärkere Wirkung durch Angriff an sekundärer Bindungsstelle

Der Wirkungsmechanismus von Escitalopram und Citalopram unterscheidet sich dadurch, dass das Enantiomer Escitalopram bei Bindung an die so genannte sekundäre Bindungsstelle des Serotonin-Transporters die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt weiter erhöht, das Racemat Citalopram dagegen bei Bindung an diese Stelle keine Wirkung entfaltet, andererseits aber die Bindung von Escitalopram verhindert.

Nach der Freisetzung von Serotonin aus der präsynaptischen Nervenendigung in den synaptischen Spalt wird es mit Hilfe des Serotonin-Transporters wieder in die Präsynapse aufgenommen. Der Serotonin-Transporter hat zwei Bindungsstellen: Die primäre Bindungsstelle vermittelt die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung, die sekundäre Bindungsstelle moduliert nach neuen Erkenntnissen die Stärke der Wirkung

von Antidepressiva an der primären Bindungsstelle (Abb. 1).

Das Enantiomer Escitalopram bindet an beide Bindungsstellen. Durch die Bindung an die primäre Bindungsstelle hemmt es die Serotonin-Wiederaufnahme in die Synapse und erhöht damit die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt. Die Bindung von Escitalopram an die sekundäre Bindungsstelle verstärkt die Bindung an der primären

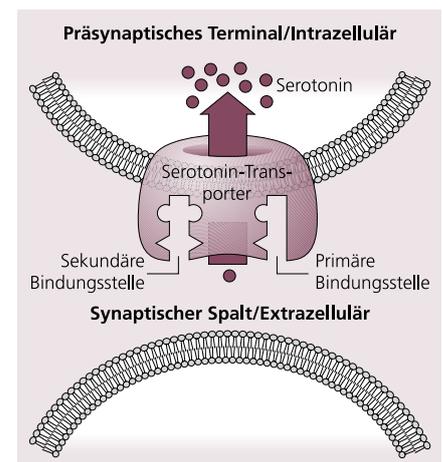


Abb. 1. Der Serotonin-Transporter hat zwei Bindungsstellen, über die primäre Bindungsstelle wird die Wiederaufnahme gehemmt, die sekundäre Bindungsstelle moduliert die Wirkungsstärke von Antidepressiva auf die primäre Bindungsstelle [nach Volz].

Bindungsstelle und damit auch die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Es resultiert also eine effiziente Blockade