

Depression

Vortioxetin (Lu AA21 004) wirksam in der Akutbehandlung

In einer Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie erhielten depressive Patienten doppelblind über acht Wochen 1, 5 oder 10 mg/Tag Vortioxetin (Lu AA21 004). Primärer Messparameter war die Änderung des Gesamtscores auf der 24-Item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24) ab Einschluss bis zur Woche 8. Die Reduktion des HAMD-Scores war unter allen drei Dosen von Vortioxetin signifikant größer als unter Placebo ($p < 0,05$, bzw. $p < 0,001$). Auch die HAMD-Remissions- und -Responderaten waren im Vergleich zu Placebo signifikant höher ($p < 0,05$). Die Scores der Sheehan Disability Scale (SDS) änderten sich nicht signifikant. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Benommenheit.



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

Die Responderaten bei einer pharmakologischen Behandlung der Depression sind mit etwa 50 % eher niedrig. Antidepressiva mit mehreren selektiven Wirkungsmechanismen könnten Behandlungsvorteile gegenüber bisherigen Substanzen mit nur einem oder zwei selektiven Mechanismen haben. Vortioxetin (Entwicklungsname LuAA21 004; **Abb. 1**) ist ein Serotonin-Antagonist an 5-HT₃- und 5-HT₇-Rezeptoren, ein partieller 5-HT_{1B}-Rezeptoragonist und ein Hemmer des Serotonintransporters. Die Substanz erhöht die Spiegel von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin und Histamin in spezifischen Gehirnnarealen der Ratte.

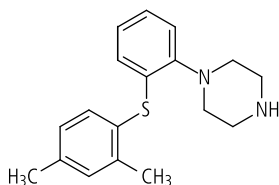


Abb. 1.
Vortioxetin

Vortioxetin befindet sich in der Entwicklung zur Behandlung der Depression. In der vorliegenden Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit dreier Dosen (1, 5, 10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von acht Wochen untersucht [1]. Die Studie wurde im Zeitraum von August 2008 bis August 2009 in 14 Ländern (Europa, Asien, Australien und Südafrika) durchgeführt.

Studiendesign

Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit der Diagnose einer depressiven Episode nach DSM-IV-TR und einem Gesamtscore auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ≥ 26 waren studiengeeignet. Ausgeschlossen blieben Patienten mit einem erhöhten Suizidrisiko, Patienten mit bekannter Therapieresistenz, Patienten mit einer psychischen Erkrankung in der Vorgeschichte (einschließlich Depression, falls diese psychotische Merkmale hatte) und Patienten mit einer schweren körperlichen Erkrankung. Nach einer zwei- bis zehntägigen Screeningphase wurden geeignete Patienten randomisiert einer Behandlung mit drei festen Dosen von Vortioxetin (1, 5, 10 mg/Tag) oder Placebo zugeteilt. Primärer Zielparame-

ter war die Änderung des HAMD-24-Scores vom Einschluss bis zur Woche 8 (1, 5, 10 mg/Tag Vortioxetin vs. Placebo). Sekundäre Parameter waren unter anderen Änderung des MADRS-Gesamtscores, Responderate nach HAMD und MADRS (Abfall des Gesamtscores um $\geq 50\%$), Remissionsrate (Gesamtscore der HAMD-Items 1 bis 17 von ≤ 7) und Änderung des SDS-Scores vom Einschluss bis Woche 8.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse registriert, Vitalparameter untersucht, EKGs abgeleitet und Laborwerte bestimmt. Die Visiten fanden beim Einschluss und nach den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 statt. Eine abschließende Sicherheitskontrolle wurde vier Wochen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen.

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt wurden 560 Patienten randomisiert den vier Behandlungsgruppen zugeteilt ($n = 140$ pro Behandlungsgruppe). Die Anteile der Patienten, die nach Protokoll die Studie beendeten, waren 90,7%, 92,1% und 87,1% unter den Vortioxetin-Dosen 1, 5 und 10 mg/Tag sowie 90,7% unter Placebo.

Wirksamkeit. Im Vergleich zu Placebo nahm der mittlere HAMD-Score unter allen drei Dosen von Vortioxetin signifikant ab (**Abb. 2**; 10 mg: $p < 0,001$; 1 und 5 mg: $p < 0,05$, jeweils am End-

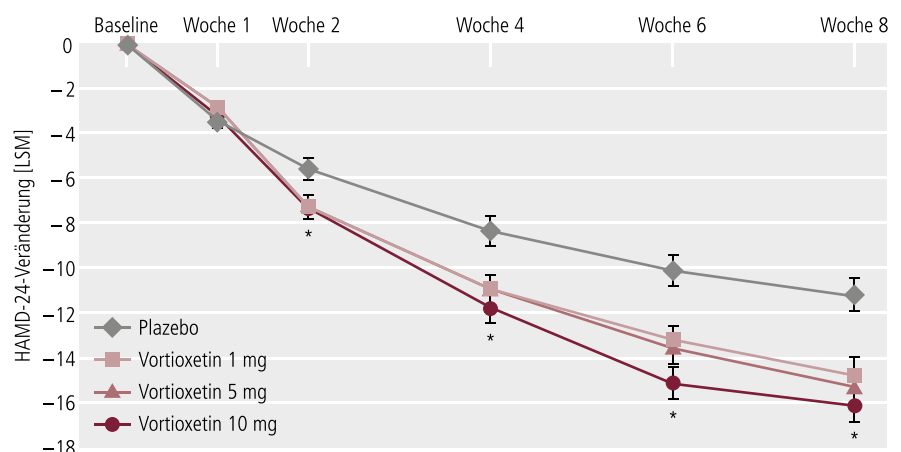


Abb. 2. Mittlere Änderung des HAMD-24-Gesamtscores während der 8-wöchigen Behandlungszeit; * $p < 0,05$ für alle Vortioxetin-Tagesdosen im Vergleich mit Placebo [1]

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

Die HAMD-24-Response- 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
Response-Rate [%]	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 Response- 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.medscape-medicin.de/artikel/4900418> (24.10.2012).

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfartshausen

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

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

Spricht ein Patient mit diabetischer Polyneuropathie auf Duloxetine 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 Duloxetine, 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, einschießend oder scharf beschriebene Schmerz.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden zur

Erstlinientherapie unter anderem der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine (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 Duloxetine 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 Duloxetine-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 Duloxetine- und 194 Pregabalin-Patienten. Hier wurden nun beide Studienarme weiter aufgesplittet in jeweils