

natige Phase-IIb-Studie mit 260 Patienten mit 6-monatiger Extensionssphase [1, 12].

IRX4204

Dieser hochspezifische RXR- γ -Agonist befindet sich noch in der präklinischen Phase. IRX4204 stimulierte in einem In-vivo-Maus-Neuroprotektionsmodell die OPC-Differenzierung [13]. In Vancouver wurden neue Ergebnisse präsentiert, wonach die protektive Wirkung von IRX4204 durch die Kombination mit Schilddrüsenhormonen verstärkt werden kann. Im Cuprizon-Modell der Maus wurde durch die Kombination im Vergleich zu IRX4204 allein die Zahl durchtrennter Axone signifikant stärker verringert (-38,3% vs. -13,6%). Die Kombination mit Schilddrüsenhormonen führte darüber hinaus zu einer signifikanten Zunahme Myelin-produzierender Oligodendrozyten vs. IRX4204 allein. Die Studie wurde im Rahmen des amerikanischen National Multiple Sclerosis Society Fast Forward Program gefördert [14].

Indazol-Chlorid

Optische Neuropathien einschließlich der Optikusneuritis werden bei Mäusen mit experimenteller Autoimmunenzephalitis (EAE) und bei Patienten mit MS als Modell zum Nachweis remyelinisierender Effekte benutzt. Für den selektiven Estrogenrezeptor- β -Agonisten Indazol-Chlorid wurden im EAE- und im Cuprizon-Modell neben immunmodulatorischen Effekten auch direkte Effekte bei der Remyelinisierung im Vergleich zu einem neutralen Vehikel beschrieben. Es kam zu einer Reduktion der Entzündung der Retina und des N. opticus, die mithilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) oder der Verkürzung der Latenz visuell evozierter Potenziale (VEP) nachgewiesen werden konnte. OCT und VEP werden als mögliche Biomarker zum Nachweis demyelinisierender bzw. remyelinisierender Prozesse diskutiert [18].

Quelle

Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Vancouver, 15. bis 21. April 2016.

Literatur

1. Curtin F, et al. AAN 2016, Abstract P3.048.
2. Dendrou CA, et al. Nat Rev Immunol 2015;15:545–58.
3. DSouza M, et al. AAN 2016, Abstract P2.112.
4. Dutta R & Trapp BD Neurology 2007;68:S22–S31 discussion S43–S54.
5. KhalafAllah MT AAN 2014, Abstract P5.205.
6. Kremer D, et al. Ann Neurol 2013;74:721–32.
7. Kremer D, et al. Trends Neurosci 2016;246–63.
8. McGown A, et al. AAN 2016, Abstract S2.001.
9. Mensch S, et al. Nat Neurosci 2015;18:628–30.
10. Montalban X, et al. AAN 2016, Abstract S49.001.
11. Montalban X, et al. ECTRIMS 2015; Abstract 2368.
12. Nye S, et al. AAN 2016, Abstract P3.043.
13. Sanders M, et al. AAN 2014, Abstract S14.006.
14. Sanders M, et al. AAN 2016, Abstract P5.406.
15. Shahien R, et al. AAN 2016, Abstract P2.157.
16. Steiner D, et al. AAN 2016, Emerging Science Platform Session 009.
17. Tiwari-Woodruff S, et al. AAN 2016, Abstract P5.325.
18. Tiwari-Woodruff S, et al. AAN 2016, Abstract P5.322.

Dr. Alexander Kretschmar,
München

Depressionen

Milnacipran als neue Therapieoption

Mit der Zulassung von Milnacipran in Deutschland erweitert ein bereits in vielen anderen Ländern bewährtes Antidepressivum die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Depression. Der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) hat bei überwiegend renaler Elimination ein geringes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial und kann auch bei älteren Patienten mit Polypharmazie eingesetzt werden. In Bezug auf seine antidepressive Wirksamkeit ist Milnacipran mit anderen Antidepressiva mindestens vergleichbar, so das Fazit eines Pressegesprächs der Firma Neuraxpharm.

Depressionen gehen häufig mit einer breiten Komorbidität und Polypharmazie einher. Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz für die Verwendung eines bestimmten Antidepressivums. Die Auswahl sollte individuell und unter Berücksichtigung potenzieller Interaktionen mit der Begleitmedikation erfolgen. Mit dem nun auch in Deutschland zugelassenen Milnacipran (Milneurax®) hat sich das

Spektrum der Antidepressiva um eine interaktionsarme und gut verträgliche Substanz erweitert. In Frankreich und Österreich steht der Wirkstoff bereits seit vielen Jahren für Behandlung von Depressionen zur Verfügung. Milnacipran (Abb. 1) ist ein dualer Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin. In therapeutischer Dosierung hat der Wirkstoff keine klinisch bedeutsame Wirkung an alpha-1-adrener-

gen, H₁-histaminergen, dopaminergen und serotonergen Rezeptoren sowie an Muskarinrezeptoren [1, 2]. Die Elimination erfolgt überwiegend renal (90%). Die Substanz kann daher ohne Dosisanpassung auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eingesetzt werden [2].

Keine Beteiligung des CYP-Systems

Milnacipran wird nicht über das Cytochrom-P450-(CYP-)System verstoffwechselt und hat auf die CYP-Enzyme keine inhibitorische oder induzierende Wirkung. Im Vergleich zu vielen anderen Antidepressiva löst es daher deutlich weniger pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arzneistoffen aus

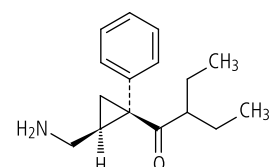


Abb. 1. Milnacipran

[1, 2]. Die Eliminationshalbwertszeit von Milnacipran liegt bei acht Stunden, sodass eine zweimal tägliche Einnahme erforderlich ist. Die Standarddosis beträgt je 50 mg morgens und nachmittags, wobei es sich bewährt hat, die Behandlung mit zweimal täglich 25 mg zu starten und die Dosis nach einer Woche auf zweimal täglich 50 mg zu erhöhen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird die Tagesdosis je nach Creatinin-Clearance auf zwei- oder einmal 25 mg reduziert [2].

Obschon die Substanz in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudie selbst in suprathérapeutischen Dosen von 600 mg keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls induzierte [4], wird bei Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine regelmäßige Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz empfohlen [2].

Langjährige Erfahrungen

Nach den langjährigen Erfahrungen in Österreich weist Milnacipran in der Behandlung von Depressionen eine mit anderen Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit auf. Dabei ist es im Allgemeinen gut verträglich und löst kei-

ne relevante Gewichtszunahme, keine Störungen der Sexualfunktion und auch keine Absetzsymptome aus.

Die Wirksamkeit in der Behandlung depressiver Episoden ist durch die Ergebnisse älterer Studien gut belegt. Eine Metaanalyse der wichtigsten doppelblinden Studien mit Milnacipran (2-mal täglich 50 mg) im Vergleich zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern Fluoxetin (1-mal täglich 20 mg) und Fluvoxamin (2-mal täglich 100 mg) bei erwachsenen Patienten mit mittlerer bis schwerer Depression ergab eine signifikante Überlegenheit des SSNRI in Bezug auf die Ansprechrate, definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion des HDRS (Hamilton depression rating scale)-Scores gegenüber Baseline um >50% (64% vs. 50%; $p < 0,001$) [3].

Für welche Patienten kommt Milnacipran infrage?

Nach den Ausführungen von Prof. Kasper, Wien, ist Milnacipran für viele Patienten mit einer Depression geeignet. Da die Substanz keinen relevanten Einfluss auf die sexuelle Funktion, das Körpergewicht und die Vigilanz hat, können auch jüngere und aktive Patienten von

der Therapie profitieren. Ebenso kann Milnacipran wegen des geringen pharmakokinetischen Interaktionsrisikos auch bei älteren, komedizierten Patienten eingesetzt werden. Depressive Patienten mit psychomotorischen Hemmungen haben möglicherweise einen besonderen Benefit von der noradrenergen Komponente des SSNRI.

Quelle

Dr.med. Gabriel Eckermann, Kaufbeuren, Prof. Dr.med. Siegfried Kasper, Wien „Milnaneurax®: Neues starkes Antidepressivum schließt Therapielücke in Deutschland“, München, 23. Juni 2016, veranstaltet von Neuraxpharm.

Literatur

1. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Berlin: Springer, 2014:154.
2. Fachinformation Milnaneurax®, Stand April 2016.
3. Lopez-Ibor J, et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4):41–6.
4. Periclou A, et al. Effects of milnacipran on cardiac repolarization in healthy participants. J Clin Pharmacol 2010;50:422–33.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Antipsychotika

Bessere Lebensqualität unter Atypika

Die Lebensqualität schizophrener Patienten ist bei einer individualisierten Auswahl der Wirkstoffe unter Atypika signifikant höher als unter den klassischen Antipsychotika, wie eine deutsche multizentrische Doppelblindstudie zeigte.

Unter klinischen Aspekten weisen die Atypika keine Vorteile auf und es treten mehr metabolische Nebenwirkungen auf.

Zwischen 2005 und 2008 verglichen drei nicht von der Industrie unterstützte Studien – CATIE (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness), CUtLASS (Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia) und EUFEST (European first episode schizophrenia trial) – klassische Antipsychotika (=Antipsychotika der ersten Generation) mit den neueren Atypika (=Antipsychotika der zweiten

Generation) und griffen bei ihrer Beurteilung unter anderem auch auf die Lebensqualität der Betroffenen zurück. Doch nach wie vor ist nicht eindeutig geklärt, ob bei der Behandlung schizophrener Patienten die neueren Atypika den älteren klassischen Antipsychotika überlegen sind, zumal die drei obigen Studien methodische Schwächen aufwiesen. In einer aktuellen Studie einer deutschen Arbeitsgruppe wurde nun

erneut ein Vergleich der Lebensqualität unter der Behandlung mit Atypika und klassischen Substanzen durchgeführt, wobei im Gegensatz zu den obigen Studien die vom Patienten beurteilte Lebensqualität im Vordergrund stand [1].

NeSSy-Studie

Die „Neuroleptic Strategy Study“ (NeSSy) war als randomisierte, doppelblinde Studie konzipiert, die zwischen 2010 und 2013 an 14 psychiatrischen Krankenhäusern in Deutschland durchgeführt wurde. An ihr nahmen 149 an Schizophrenie erkrankte Patienten (ICD-10: F20.X) im Alter von 18 bis 65 Jahren teil, bei denen eine Indikation zur medikamentösen Neueinstellung oder eine Umstellung aufgrund unbefriedigender Ergebnisse oder Nebenwirkungen erforderlich war. Un-