

Neuigkeiten in der Psychopharmakotherapie

Perspektiven der psychiatrischen
Therapie 2007

J. Schöpf

Interessenverbindungen

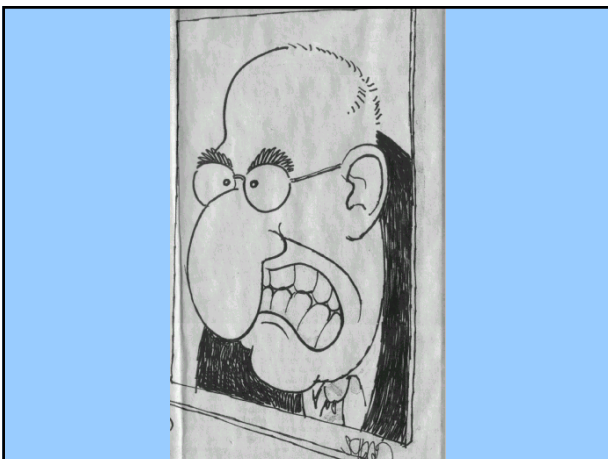
- AstraZeneca
- BMS
- GSK
- Janssen
- Lilly
- Lundbeck
- Organon
- Pfizer
- Wyeth

Themen

- Verschreibungen „off label“
- F0 – F6
- Lyrica (Pregabalin) bei generalisierter Angst

Verschreibungen „off label“

- (1) „Behandlungskomplex“
- (2) Krankheit,
 - die tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Probleme nach sich ziehen kann
 - für die keine andere Behandlung zur Verfügung steht
 - bei der das Arzneimittel einen hohen therapeutischen Nutzen hat



F0: Organische psychische Störungen

- Kombination Cholinesterasehemmer mit Ebixa (Memantin) in besonderen Fällen bei Alzheimer-Demenz
- Exelon (Rivastigmin) Zulassung bei Parkinsondemenz

F1: Rauchentzug

- Chantix (Vareniclin), partieller Nikotinrezeptor-Agonist/Antagonist, derzeit wahrscheinlich wirksamste Substanz
- Günstig auch in Bezug auf geringe Gewichtszunahme nach Rauchstop
- Immer vorsorgliche Massnahmen der Gewichtskontrolle (Diät, Bewegung)

F1: Suchtkrankheiten

- Methadon in höherer Dosis (>80 mg tgl.) QTc-Zeit verlängernd (EKG-Kontrolle)

F2: Schizophrenie

- Invega (Hydroxy-Risperdal)
- Asenapine

Invega (Hydroxy-Risperidon, Paliperidon)

- Hauptmetabolit von Risperidon, biochemische Effekte gleich wie Risperidon, längere $t_{1/2}$
- Kaum pharmakokinetische Interaktionen (kein Phase-I-Abbau via CYP-450)
- Neue galenische Form (OROS-System)
- Sehr konstante Plasmaspiegel, nebenwirkungsärmer, Hinweise auf bessere Effizienz als Risperdal
- Initial- und Dauerdosis 6 mg tgl. (?)

Asenapine

- 5HT₂/D₂/α₂Adrenozeptor-Antagonist
- Weiter in klinischer Prüfung
- Sehr gute Effekte gegen Negativsymptomatik
- Einführung 2009 ?

F3: Antidepressiva

- Wellbutrin (Bupropion)
- Valdoxan (Agomelatin)
- 9-Hydroxy-Venlafaxin
- Seroquel, Abilify: Antidepressiva?
- VNS
- Werden AD zu häufig verschrieben?
- Gibt es eine individualisierte Therapie?
- CYP-450-Genotypisierung
- SSRI und Osteoporose

Wellbutrin (Bupropion)

- NDRI: Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor
- In USA und anderen Ländern seit 1989 als Antidepressivum zugelassen
- Feste Position (16% der Verschreibungen)
- Gutes Antidepressivum
- Z.T. Monotherapie, z.T. Kombination mit anderen Antidepressiva

Wellbutrin (Bupropion) (Forts.)

- Bei uns eingeführt als Zyban
- Initialdosis 150 mg tgl.
- Nach 1 Woche 300 mg tgl.
- Maximaldosis in USA 450 mg tgl.
- Mögliche Nebenwirkung: ca. 1: 10000 Grand Mal, Frequenz vergleichbar mit TCA u.a. Antidepressiva

Wellbutrin (Bupropion) (Forts. 2)

- Keine Sedation, keine Gewichtssteigerung, keine sexuellen Funktionsstörungen
- Pharmakokinetische Interaktionen: Abbau durch CYP450-2B6, spielt sonst in Pharmakotherapie kaum eine Rolle, mässiger 2D6-Hemmer (wie Fluctine, Deroxat, Cymbalta)

Wellbutrin (Bupropion) (Forts. 3)

- Kann bei allen Depressionen eingesetzt werden
- PR-Label der Firma: „wenn Interessen- und Antriebsmangel dominieren“
- Response (wie auch sonst) nicht voraussagbar
- Es gibt Patienten die nur auf Wellbutrin ansprechen

Valdoxan (Agomelatin)

- Melatonin-1 und 2-Rezeptor-Agonist mit längerer $t_{1/2}$ als Melatonin
- Normalisierung gestörter zirkadianer Rhythmen in der Depression?
- Zudem 5HT_{2c}-Antagonist, führt zu Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin präfrontal, was zum antidepressiven Effekt beitragen kann

Valdoxan (Agomelatin) (Forts.)

- In klinischen Studien wirksam
- Fast nebenwirkungsfrei
- Zulassungsantrag in Vorbereitung
- Interessante Substanz wegen neuartigem Wirkungsmechanismus

9-Hydroxy-Venlafaxin

- Aktiver Hauptmetabolit von Venlafaxin
- Biochemische Wirkungsunterschiede?
- Kein Phase-I-Metabolismus, daher weniger pharmakokinetische Interaktionen
- Sonst?

Seroquel, Abilify: Antidepressiva?

- Seroquel: 5HT_{1a}-Agonismus. In USA und anderen Ländern zur Behandlung bipolarer Depressionen zugelassen (300 – 600 mg tgl.). Studien an unipolaren Depressionen im Gange
- Abilify: Partieller Dopaminagonismus. Als ad-on Therapie bei unipolaren Depressionen der FDA eingereicht

Vagusnervstimulation (VNS)

- In USA zugelassen
- Wirkung nach Verbesserung der Technik unzweifelhaft gegeben
- Wirkung erst nach 2 - 6 Monaten deutlich
- Indikation anhaltende Therapieresistenz
- Erfolgchance 45% im Vgl. von 20% unter Placebo

Werden Antidepressiva zu häufig verschrieben? (Depression)

- Mag da und dort vorkommen (leichtere Depressionen, die man psychotherapeutisch behandeln sollte)
- Andererseits werden viele Depressionen nicht oder zu spät medikamentös behandelt
- „Richtige“ Indikation oft nicht sicher möglich
- Im Übrigen: bei Nonresponse zu selten: Dosiserhöhung, Medikationswechsel, Augmentierung
- Fragwürdige Therapien: Johanniskraut, Deanxit, Insidon, Alternativmedizin

Individualisierte antidepressive Therapie?

- „Jeder Patient soll die auf ihn zugeschnittene Behandlung erhalten“
- Pharmakodynamik: Vermutetes oder nachgewiesenes Defizit an 5HT, NA, DA
- 5HT-Transporter-Polymorphismus u.a.
- Pharmakokinetik: CYP-450 u.a.
- Ist alles Zukunftsmusik
- Derzeit: „Public Relations“

Genotypisierung CYP-450

- Bedeutung bei Antidepressiva z.Z. gering (Effizienz, Toxizität)
- In Erwägung ziehen: ungewöhnliche Nebenwirkungen, Therapieresistenz
- Absehbare Dauerbehandlung mit Psychopharmaka?
- In Zukunft wohl Routine
- Genotypisierung durchgeführt in Onkologie

F3: SSRI und Verminderung der Knochendichte

- Diem et al. 2007
- 2700 Frauen, Durchschnittsalter 78 Jahre, 2 x BMD-Messung im Abstand von 5 Jahren. Jährliche Abnahme um 0,82% bei SSRI, 0,47% ohne Antidepressiva, 0,47% mit Trizyklika (TCA).

F3: SSRI und Verminderung der Knochendichte (Forts.)

- Studie Haney (1997): auch bei Männern
- Serotonintransporter in Osteblasten, Osteoklasten, Osteozyten
- Führt Serotoninmangel zu verminderter Osteoblastenaktivität?
- SSRI vermindern bei Mäusen Knochenmasse und -stärke
- Bewegung: kein Faktor (TCA)
- Cortisol: kein Faktor (TCA)
- Depression selbst Cofaktor?
- Ausmass des Rückgangs wie Kortisonbehandlung, also klinisch relevant

F3: SSRI und Verminderung der Knochendichte (Forts. 2)

- Literatur verfolgen
- Vorsicht bei Risikopatienten?
 - Alkoholismus
 - Anorexie
 - Rauchen
 - Kortisonbehandlung
 - Familiäre Belastung mit Osteoporose
- Vorsorgemassnahmen: Bewegung, Ca

F3: Neues zur Bedeutung des Spiegels bei Lithiumprophylaxe

- Neue Metaanalysen von Greil
- Steigerung auf mehr als 0,6 – 0,8 bringt keinen zusätzlichen Schutz gegen Depressionen
- Wohl aber gegen Manien (kann auch anders erzielt werden)

F4: Lyrica (Pregabalin) bei generalisierter Angst (GAS)

GAS

- Dauernde übermässige Besorgtheit, Befürchtung Sorgen nicht kontrollieren zu können
- Psychische und/oder muskuläre Anspannung u.a. Zusatzsymptome

GAS

- Lebenszeitprävalenz um 10%
- Oft chronisch
- Beeinträchtigung im Leben variabel
- Hohe Komorbidität 88%
 - Depressionen 72%
 - Angsterkrankungen 58%
 - Abusus, Abhängigkeitserkrankung 34%

GAS

- GAS kann einer depressiven Phase oder anderen psychischen Krankheiten vorausgehen
- Häufiges Bestehen bei chronischem Schmerz, Chronic Fatigue/Neurasthenie, Reizdarm, Hypertonie, Herzkrankheiten

GAS: Therapie allgemein

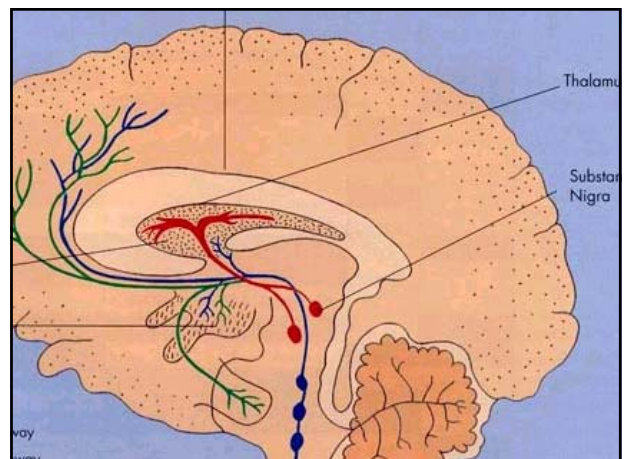
- Primär Domäne der Psychotherapie
- Exposition, Muskelrelaxation u.a.
- Neue Konzepte: Die Sorge die Sorge nicht unter kontrollieren zu können

GAS: Pharmakotherapie

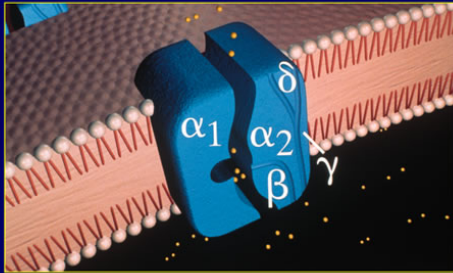
- Pharmakotherapie bei schwereren und/oder therapieresistenten Formen
- Benzodiazepine 60%
- SSRI, SNRI: Efexor 20%
- Buspar u.a. 20%
- Neu: Lyrica

Lyrica

- Neuartiger Wirkungsmechanismus: Ca-Antagonist ($\alpha_2\delta$)
- Hemmung des Ca-Einstroms in die Zelle kann bei Übererregung die Freisetzung exzitatorischer Transmitter verringern
- Biochemisch spezifischer als Neurontin
- Epilepsie (partielle mit sekundärer Generalisierung)
- Neuropathische Schmerzen



The Calcium Channel



Adapted from Schwartz.¹

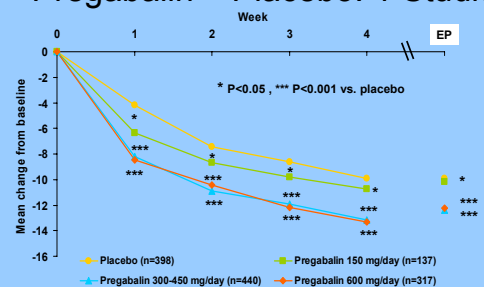
Lyrica: Pharmakokinetik

- Lineare Kinetik
- $T_{1/2}$ 6 h
- Ausscheidung unverändert, keine pharmakokinetischen Interaktionen
- Keine Plasmaspiegelkontrollen nötig

Lyrica: Klinische Studien

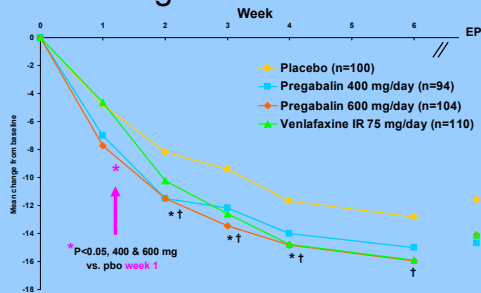
- 5 placebokontrollierte Akutstudien
- Je eine mit Vergleich gegen Efexor und Xanax
- Eine placebokontrollierte Langzeitstudie
- HAMA primärer Outcome Parameter
- In USA und EU eingeführt

Pregabalin – Placebo: 1 Studie



Baseline means: Pbo=25.2, 150=24.1, 300-450=25.4, 600=25.2
 End point: 4 weeks (LOCF)
 Data on file, Pfizer Inc. 5 studies combined

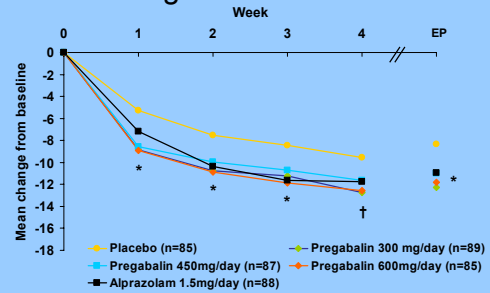
Pregabalin - Efexor



Mean HAM-A baseline score = 26.5
 Montgomery et al.
 J Clin Psychiatry, 2006; In press

* $P < 0.05$, 400 mg vs. pbo
 † $P < 0.05$, 600 mg & venlafaxine vs. pbo

Pregabalin – Xanax



Mean baseline HAM-A score = 25. Adapted from Rickels et al. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(9):1022-1030.

Lyrica Nebenwirkungen (5200 Patienten)

	Placebo	Lyrica
• Benommenheit	9	29
• Schläfrigkeit	8	23
• Mundtrockenheit	3	9
• Sehstörungen	2	7
• Ödeme	1	6
• Gewichtszunahme	1	6

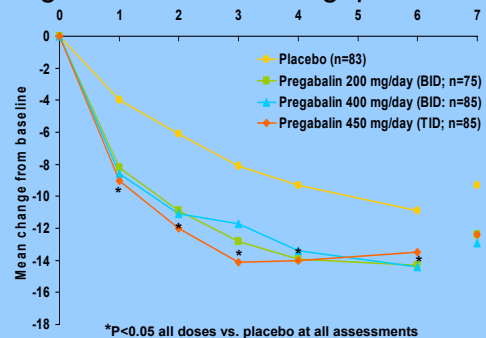
Lyrica Sicherheit

- Keine Veränderung von Laborparametern, EKG, RR, Puls
- Keine Verschlechterung psychomotorischer Tests
- Kein Abususpotential
- Keine Absetzerscheinungen

Lyrica: Dosierung

- Empfehlung: Initial 2 x 75 mg tgl., z.B. abends 75 mg, nächster Tag 2 x 75 mg
- Gabe 2 x 1 tgl.
- Rascher Effekt, u.U. Nebenwirkungen
- Alternative (Möller, München) initial 25 mg oder 2 x 25 mg tgl.
- Wirksam ab 150 mg tgl. Empfohlene Dosierung 200 – 600 mg tgl.
- Erfahrung: Um 200 mg tgl. oft genügend

Pregabalin vs. Placebo: gepoolte Daten

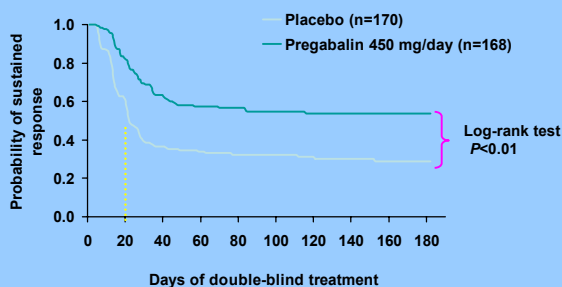


Mean HAM-A baseline score = 26
Pohl et al. J Clin Psychopharmacol. 2005;25:151-158

Pregabalin: Langzeitstudie (6 Mo)

Relapse definition*

- CGI-I ≥ 6 worse/very much worse, or HAM-A ≥ 20 , or clinical judgment



Data on file, Pfizer Inc