

Depressionsbehandlung mit Escitalopram in der Praxis

RICO NIL

Kurz nach der Einführung von Escitalopram (Cipralex®) in der Schweiz wurden niedergelassene Psychiater und Allgemeinpraktiker gebeten, ihre ersten Erfahrungen bei der Routinebehandlung von Depressionen aller Art mit Escitalopram zu dokumentieren. Im vorliegenden Bericht sind die Ergebnisse eines Kollektivs von 824 Patienten im Alter bis 65 Jahre und von 510 Patienten über 65 Jahre zusammengefasst.

Einleitung

Die Lebenszeit-Prävalenz von depressiven Erkrankungen variiert in verschiedenen Ländern zwischen 9 und 19 Prozent (1). Die Tendenz ist in den letzten Jahren zunehmend. Neben dem psychischen Leiden sind die Beeinträchtigungen im täglichen Leben für die Patienten und ihre Angehörigen gross. Unter den häufigsten medizinischen Gründen für eingeschränkte Funktionalität, erfasst als Anzahl «verlorener» Lebensjahre, figurieren die unipolaren Depressionen bereits an zweiter Stelle, direkt hinter den kardiovaskulären Erkrankungen (2). Der überwiegende Anteil der depressiven Patienten zeigt einen rezidivierenden und oft chronischen Verlauf der Krankheit (3). Jede durchlebte depressive Episode scheint zudem das Risiko für weitere Episoden zu erhöhen.

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

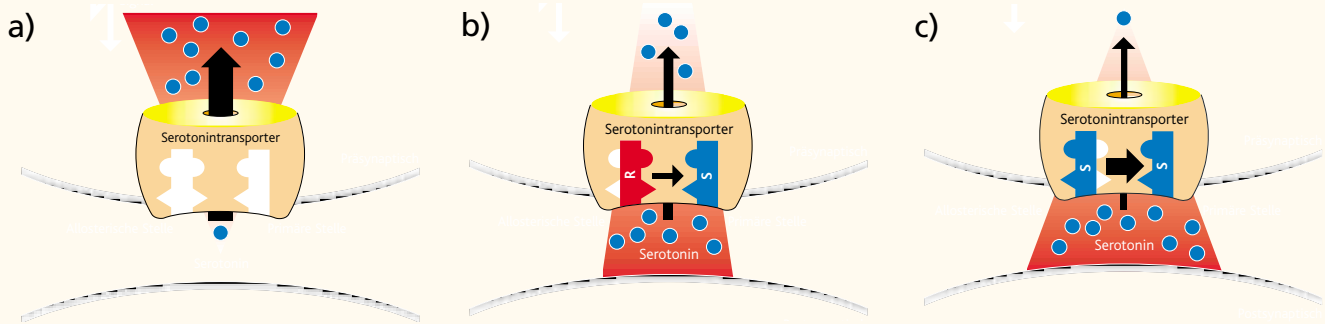
Bei der Erkennung, Diagnose und Behandlung von Depressionen spielen die Hausarztpraxen eine massgebliche Rolle. Ihre Erfahrungswerte bei der Depressionsbehandlung sind daher von Relevanz und Interesse. Die modernen Antidepressiva haben die Depressionsbehandlung zweifellos vereinfacht. Dabei kommt den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) eine dominierende Rolle zu. Sie zeichnen sich im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva durch ein generell verbessertes Nebenwirkungsprofil aus, sind aber weder stärker wirksam noch haben sie einen früheren Wirkeintritt. Die Suche nach besser und schneller wirksamen Antidepressiva mit gleich bleibender guter Verträglichkeit erweist sich als schwierig. Mit dem neuen SSRI Escitalopram aber scheint gegenüber dem etablierten SSRI Citalopram (Seropram®) eine verbesserte Wirksamkeit erzielt worden zu sein (4).

Der Wirkmechanismus von Escitalopram

Citalopram besteht als Razemat aus zwei Enantiomeren, dem aktiven S-Citalopram (Escitalopram) und dem inaktiven R-Citalopram. Nachdem die Isolierung und Herstellung von Escitalopram technisch gelang, wurde es klinisch geprüft und als neues Wirkstoffmolekül weltweit registriert. Die Frage stellt sich, ob Escitalopram anders wirkt als Citalopram (in dem Escitalopram als aktive Wirksubstanz enthalten ist). Interessanterweise haben präklinische Studien im Tierversuch schon früh auf eine stärkere und schneller einsetzende Wirkung von Escitalopram hingewiesen (5). Diese Ergebnisse führten dazu, Escitalopram als eigenständiges Antidepressivum zu entwickeln. Inzwi-

schon konnten die Hypothesen für die verbesserte Wirkung von Escitalopram im Vergleich zum Citalopram erhärtet werden (Figur 1). Es stellte sich heraus, dass das R-Citalopram, von dem man bisher annahm, dass es unwirksam sei, die Wirkung von Escitalopram aktiv hemmt. Die verbesserte Wirkung von Escitalopram konnte nämlich durch separate Zugabe des R-Citaloprams wieder rückgängig gemacht werden (6). Den Mechanismus für diesen überraschenden Befund vermutet man in der Tatsache, dass Escitalopram nicht nur an einer, sondern an zwei Stellen am Serotonin-Transporter wirkt. Die Hemmung des Serotonin-Transporters resultiert in einer verlängerten Verweildauer und Aktivität des Serotonins im synaptischen Spalt und wird dadurch zum Ausgleich der verminderten Serotonin-Aktivität, wie sie für Depressionen und Angststörungen postuliert wird. Die Aktivität an der einen (primären) Stelle des Transporters bewirkt diese obengenannte Wiederaufnahmehemmung. Die Aktivität an der zweiten (der sekundären, so genannten allosterischen) Bindungsstelle moduliert die Effekte an der ersten. Da Escitalopram auch an dieser zweiten Stelle potenzierend wirkt, vermag es damit seine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zu verlängern und zu verstärken. Diese Wirkung von Escitalopram wird von anderen SSRI vermutlich nicht geteilt. Das R-Citalopram hat zu dieser allosterischen Bindungsstelle eine relevante Affinität, aber mit gegenteiliger Wirkung im Vergleich zum Escitalopram. Damit verhindert es die «selbstpotenzierende» Wirkung des Escitaloprams und wirkt sozusagen als Bremse. Die Hypothese, dass Escitalopram sein volles Potenzial erst nach Entfernung des R-Citaloprams erreicht, konnte mit einer ganzen Serie von

Depressionsbehandlung mit Escitalopram in der Praxis



Figur 1: Serotonintransporter (Wiederaufnahme von Serotonin in das präsynaptische Neuron): Unbeeinflusst (a), Wiederaufnahmehemmung gebremst durch R-Citalopram an der allosterischen Bindungsstelle (b, Citalopram-Wirkung), Wiederaufnahmehemmung verlängert und verstärkt durch die Bindung von Escitalopram an der allosterischen Bindungsstelle (c, Escitalopram).

präklinischen Studien erhärtet werden (6). Sie stellt momentan die plausibelste Erklärung für die verbesserte klinische Wirkungen des Escitaloprams dar (4, 7). Die Registrierung von Escitalopram basiert auf klinischen Studien an streng selektionierten Patientenkollektiven. Die nachfolgende Zusammenstellung von Erfahrungsberichten umfasst zwei Patientenkollektive unterschiedlichen Alters aus der ärztlichen Praxis und soll Hinweise für die Generalisierbarkeit der klinischen Studienresultate vermitteln.

Methode

Nach der Einführung von Escitalopram in der Schweiz wurden Psychiater und Allgemeinpraktiker angefragt, ihre ersten Erfahrungen mit Escitalopram bei der Routinebehandlung von Depressionen aller Art zu dokumentieren. Festgehalten wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung auf einer 4-Punkte-Skala (sehr gut, gut, genügend, ungenügend) anlässlich von zwei Nachkontrollen. Nebenwirkungssymptome, insbesondere mögliche schwere Symptome, waren separat aufzuführen und mussten entsprechend gemeldet werden. Alle eingehenden Erfassungsbogen wurden zudem innerhalb eines Tages auf solche Meldungen hin überprüft. Der Zeitpunkt der Nachkontrollen wurde im Sinne einer Beobachtungsstudie nicht vorgegeben, sie erfolgten aber im Durchschnitt nach zirka drei und acht Wochen. Weiter wurde erhoben, ob es sich um eine Neueinstellung der antidepressiven Behandlung mit Escitalopram oder um einen

Wechsel von einem anderen Antidepressivum handelt. Am Ende der Beobachtungszeit konnte noch angegeben werden, ob und mit welcher Dosierung eine Weiterbehandlung mit Escitalopram erfolgte. Das erste Patientenkollektiv war im Alter von 18 bis 65 Jahren, das zweite 65 Jahre und älter.

Resultate

Das jüngere Patientenkollektiv umfasste 824 Patienten, das ältere 510 Patienten. Für den grösseren Anteil der Patienten beider Kollektive war Escitalopram die erste Pharmakotherapie für die beste-

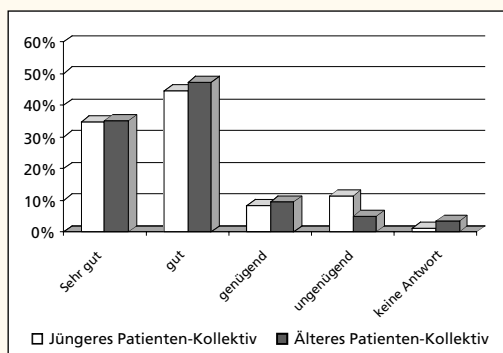
Tabelle 1: **Behandlungsbeginn mit Cipralex®**

	Jüngeres Patienten-Kollektiv (bis 65 Jahre)	Älteres Patienten-Kollektiv (über 65 Jahre)
Anzahl Patienten	824	510
Neueinstellungen	494 (60,0%)	394 (77,3%)
Umstellungen	328 (39,8%)	112 (22,0%)
– von SSRI	194 (23,5%)	56 (11,0%)
– von TCA	46 (5,6%)	25 (4,9%)
– von anderem Antidepressivum	88 (10,7%)	31 (6,1%)
Ohne Angabe	2 (0,2%)	4 (0,7%)

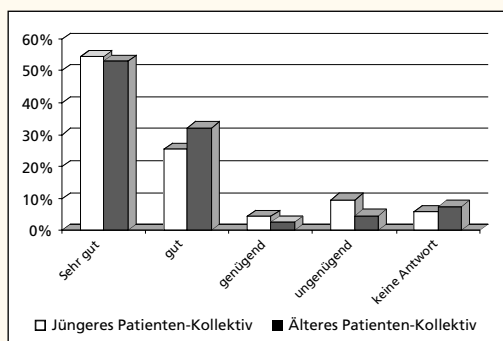
Tabelle 2: **Behandlungsabbrüche**

	Jüngeres Patienten-Kollektiv (bis 65 Jahre)	Älteres Patienten-Kollektiv (über 65 Jahre)
Anzahl Patienten	824	510
Behandlungsabbrüche	204 (24,8%)	56 (11,0%)
Gründe		
– Nebenwirkungen	86 (10,4%)	13 (2,5%)
– fehlende Wirkung	29 (3,5%)	8 (1,5%)
– fühlt sich gesund	15 (1,8%)	11 (2,2%)
– andere Gründe	74 (9,0%)	24 (4,7%)
Weiterbehandlung	620 (75,2%)	438 (85,9%)
Ohne Angabe		16 (3,1%)

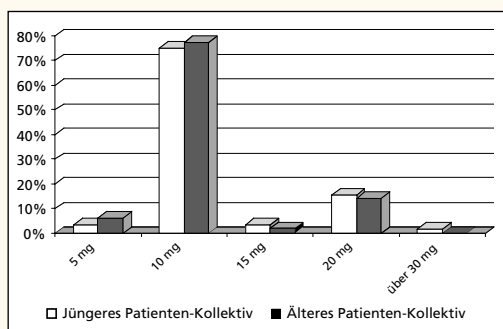
Depressionsbehandlung mit Escitalopram in der Praxis



Figur 2: Einschätzung der Wirksamkeit



Figur 3: Einschätzung der Verträglichkeit



Figur 4: CipraleX® Tages-Dosis

hende depressive Episode (Tabelle 1). Bei 40 Prozent des jüngeren und 22 Prozent des älteren Kollektivs wurde von einem anderen Antidepressivum, meist von einem anderen SSRI, auf Escitalopram umgestellt. Bei zirka einem Viertel der jüngeren und gut 10 Prozent der älteren Patienten wurde die Escitalopram-Behandlung abgebrochen. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass Nebenwirkungen bei gut 10 Prozent der jüngeren und bei nur 2,5 Prozent der älteren Patientengruppe den Ausschlag gab. Figur 2 zeigt die ärztliche Einschätzung des Erfolgs mit der Escitalopram-Behandlung für die jüngeren und älteren Patienten. Definiert man eine erfolgreiche Behand-

lung als gute bis sehr gute Einschätzung der Wirksamkeit bei denjenigen Patienten, für die mindestens eine Nachkontrolle dokumentiert war, so wurde dies in beiden Kollektiven bei zirka vier von fünf Patienten erreicht. Die Einschätzung der Verträglichkeit nach denselben Kriterien erreichte Werte von 80 Prozent für die jüngeren und von 85 Prozent für die älteren Patienten (Figur 3). Es wurde keine schwere Nebenwirkung (serious adverse event) rapportiert.

Als Bestätigung der obigen Resultate kann die Häufigkeit der Patienten, bei denen die Behandlung mit Escitalopram im Anschluss an die Beobachtungsperiode weitergeführt wurde, gewertet werden. Bei den jüngeren Patienten waren dies 75 Prozent, bei den älteren sogar 86 Prozent. Gemäss Figur 4 betrug die häufigste Tagesdosis 10 mg mit einem Anteil von zirka 20 Prozent mit höheren Dosen.

Kommentar

Offene Erfahrungsberichte können als ergänzende Befunde zu den streng kontrollierten klinischen Studien an heterogenen Patientenkollektiven dienen, die für den Alltag relevant sind. Sie können aber nicht als streng wissenschaftliche Befunde zur Wirksamkeit herangezogen werden.

Der in dieser Beobachtungsstudie hohe Anteil an Patienten mit einer guten bis sehr guten Einschätzung der Wirksamkeit bestätigt jedoch die potente antidepressive Wirksamkeit von Escitalopram, wie dies aus den klinischen Studien hervorging. Dasselbe gilt für die gute Verträglichkeit, die bei über 80 Prozent der Patienten dokumentiert wurde. Das Gesamtkollektiv von über 1300 Patienten eignete sich auch dazu, seltene und schwer wiegende Nebenwirkungen zu entdecken. Die Sicherheit von Escitalopram hat sich auch darin bestätigt, indem keine einzige schwere Nebenwirkung (serious adverse event) registriert wurde.

Diese praxisrelevante Erhebung bestätigt somit die starke Wirkung, die hohe Ansprechrate und die sehr gute Verträglichkeit mit Escitalopram, wie sie von den klinischen Studien berichtet wurde.

Referenzen

1. Angst J.: Major Depression in 1998: Are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 (suppl.6): 5–9.
2. Wittchen H.-U.: Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: The size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl.26): 23–28.
3. Angst J., Preisig M.: Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146: 17–23.
4. Gorman J.M. et al.: Effective comparison of Escitalopram and Citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7 (suppl. 4): 40–44.
5. Montgomery S. et al.: Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol. Toxicol.* 2001; 88: 282–286.
6. Sánchez C., Kreilgaard M.: R-Citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioural responses to the SSRI escitalopram. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004; 77: 391–398.
7. Lepola U. et al.: Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? – a pooled analysis of two placebo-controlled studies in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2003; 182 : 11–217. ●

Rico Nil
 PD Dr. sc. nat. ETH
 Lundbeck (Schweiz) AG
 Cherstrasse 4
 8152 Glattbrugg
 01-874 34 34
 01-874 34 44
 E-Mail: rcn@lundbeck.com