

Jahrgang **38**

Nummer **10/2016**

Vortioxetin (UP. Masche) 37

Vortioxetin hat neben seiner Eigenschaft als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer noch weitere Aktivitäten, deren Bedeutung jedoch nicht völlig überzeugt. In der Praxis lässt sich mit diesem relativ teuren Antidepressivum etwa gleich viel erreichen wie z.B. mit Duloxetin.

Therapie der Akne (B. Loeliger) 39

Bei leichten Formen sind lokale Massnahmen (in erster Linie Benzoylperoxid und Retinoide) indiziert. Personen mit ausgeprägter Akne können systemisch behandelt werden (Antibiotika, kombinierte Kontrazeptiva). Orales Isotretinoin ist hochwirksam, aber mit zahlreichen Problemen verbunden.

Synopsis

Vortioxetin

UP. Masche

Vortioxetin (Brintellix[®]) wird zur Behandlung von Depressionen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Vortioxetin, chemisch ein Arylpiperazin, ist ein serotoninerges Antidepressivum, dessen pharmakologische Eigenschaften jedoch über diejenigen von klassischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern hinausgehen. Es blockiert nicht nur den Serotonintransporter – womit die Serotoninwiederaufnahme gebremst wird –, sondern beeinflusst auch direkt verschiedene Rezeptoren von Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5-HT). So wirkt Vortioxetin am 5-HT_{1A}-Rezeptor als Agonist, am 5-HT_{1B}-Rezeptor als partieller Agonist und am 5-HT_{1D}-, 5-HT₃- sowie 5-HT₇-Rezeptor als Antagonist. Dadurch wird gemäss experimentellen Untersuchungen nicht nur die extrazelluläre Konzentration von Serotonin erhöht, sondern auch der Stoffwechsel von Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, Histamin, Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) verändert. Wegen dieser verschiedenartigen Effekte wird Vortioxetin als multimodales Antidepressivum hervorgehoben. Ausserdem soll Vortioxetin anxiolytisch wirken und kognitive Funktionen verbessern können.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Vortioxetin dauert es zwischen 7 und 11 Stunden, bis der maximale Plasmaspiegel gemessen wird. Die biologische Verfügbarkeit erreicht 75%. Die Resorption wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst. Wichtigster Abbauweg ist die Oxidation zum pharmakologisch nicht aktiven Metaboliten M0 (Lu AA34443); diese Umwandlung findet hauptsächlich über CYP2D6 statt. Andere Zytochrome (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5) sind am Metabolismus ebenfalls beteiligt. Verglichen mit normaler CYP2D6-

Aktivität («extensive metabolism»), beobachtete man bei verminderter CYP2D6-Aktivität («poor metabolism») eine Zunahme der Vortioxetin-Exposition um ungefähr das Doppelte und bei sehr starker CYP2D6-Aktivität («ultrarapid metabolism») eine Abnahme um ungefähr ein Drittel. Die Ausscheidung der Metaboliten geschieht zu etwa zwei Dritteln über den Urin, der Rest wird mit dem Stuhl eliminiert. Die terminale Halbwertszeit von Vortioxetin beträgt 60 bis 70 Stunden. Weder bei Leber- noch bei Niereninsuffizienz konnte eine bedeutsame Veränderung der Clearance dokumentiert werden; Personen mit schwerer Leberinsuffizienz sind bislang allerdings nicht untersucht worden.^{1,2}

Klinische Studien

Zu Vortioxetin liegen gut ein Dutzend Doppelblindstudien vor. Alle zählten ein Kollektiv von mehreren hundert erwachsenen Personen, die seit mindestens 3 Monaten an einer mittelschweren bis schweren depressiven Störung litten. Mehrheitlich handelte es sich um Placebovergleiche, die sich über 6 bis 8 Wochen erstreckten. Die verwendeten Vortioxetin-Dosen lagen zwischen 1 und 20 mg/Tag. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der depressiven Symptome, erfasst mit Fragebögen wie der «Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale» (MADRS; von 0 bis 60 Punkte reichend) oder der «Hamilton Rating Scale for Depression» (HAMD-24; von 0 bis 75 Punkte reichend).

In mehreren Metaanalysen liess sich zeigen, dass Vortioxetin den primären Studienendpunkt (MADRS oder HAMD-24) signifikant besser beeinflusst als Placebo. Eine dieser Metaanalysen zum Beispiel lieferte als Effektgrösse einen Wert von 0,22 (95% CI 0,12–0,31) zugunsten von Vortioxetin (ein Resultat zwischen 0,2 und 0,5 ist als kleine bis mittlere Effektgrösse einzustufen). Auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung profitierten, war unter Vortioxetin höher als unter Placebo: bezogen auf ein Ansprechen (definiert als mindestens 50%ige Besserung der Symptome) errechnete man eine «Odds Ratio» von 1,7 (1,3–2,1) bzw. eine «Number Needed to Treat» von 7 (6–9), bezogen auf eine Remission (definiert als Reduktion der MADRS-Punktzahl auf ≤ 10), eine OR von 1,4 (1,1–1,8) bzw. eine NNT von 11 (8–17).^{3,4}

Betrachtet man die Studien einzeln, zeigte sich für Vortioxetin in zwei Dritteln der Fälle eine signifikant bessere Wirkung als