

Chronobiologische Therapie der Depression

Heinz C. R. Grunze

Professor of Clinical Psychiatry

Institute of Neuroscience, Department of Psychiatry

Newcastle University

Newcastle upon Tyne, United Kingdom



Declaration of Conflicts of Interest Heinz Grunze (last updated 20.9.2012)

I have received grants/ research support, consulting fees and honoraria within the last three years from Astra Zeneca, BMS, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Organon, Pfizer Inc, Servier and UBC .

Neither I nor any member of my family have shares in any pharmaceutical company or could benefit financially from increases or decreases in the sales of any psychotropic medication.

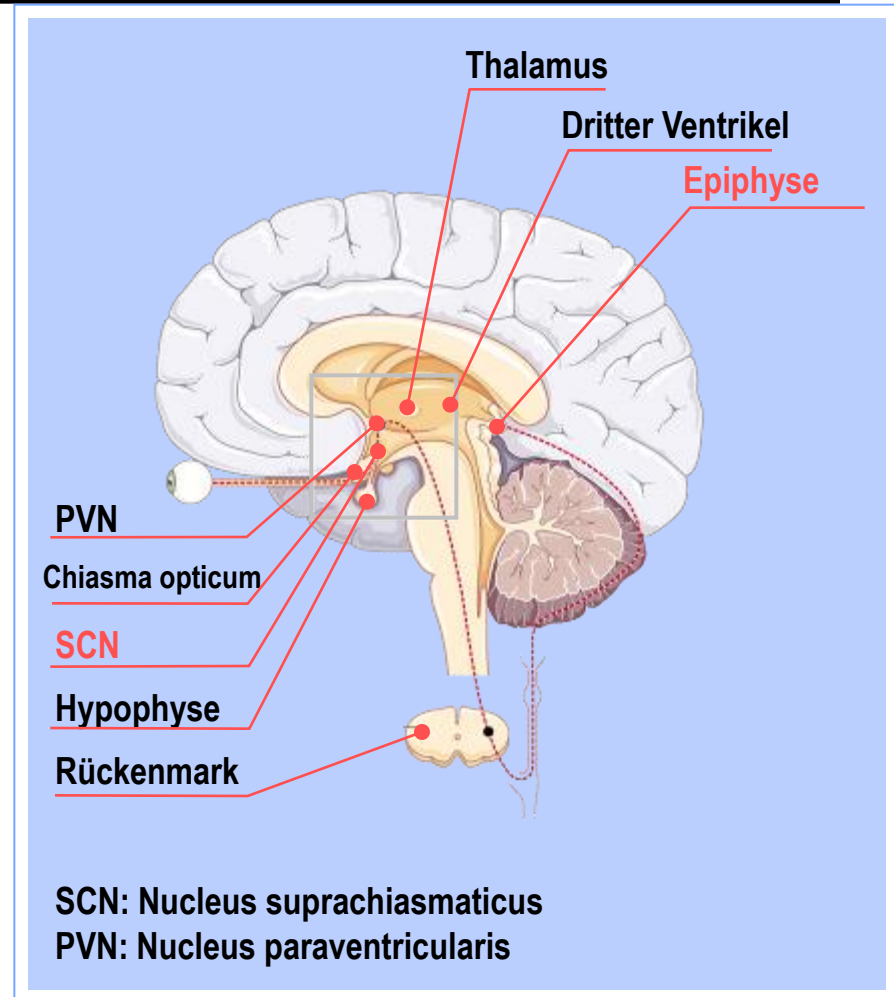
Depression- eine zyklische Erkrankung ?



- Zyklizität der depressiven Phasen
- Saisonale depressive Zyklen
- Bipolare Störungen- RC
- Hemmung (oder Agitation)
- Veränderung von Körperfunktionen
 - Insomnie (oder Hypersomnie)
 - Appetits- und Gewichtsverlust (oder -zunahme)
- Tagesschwankung der Symptome

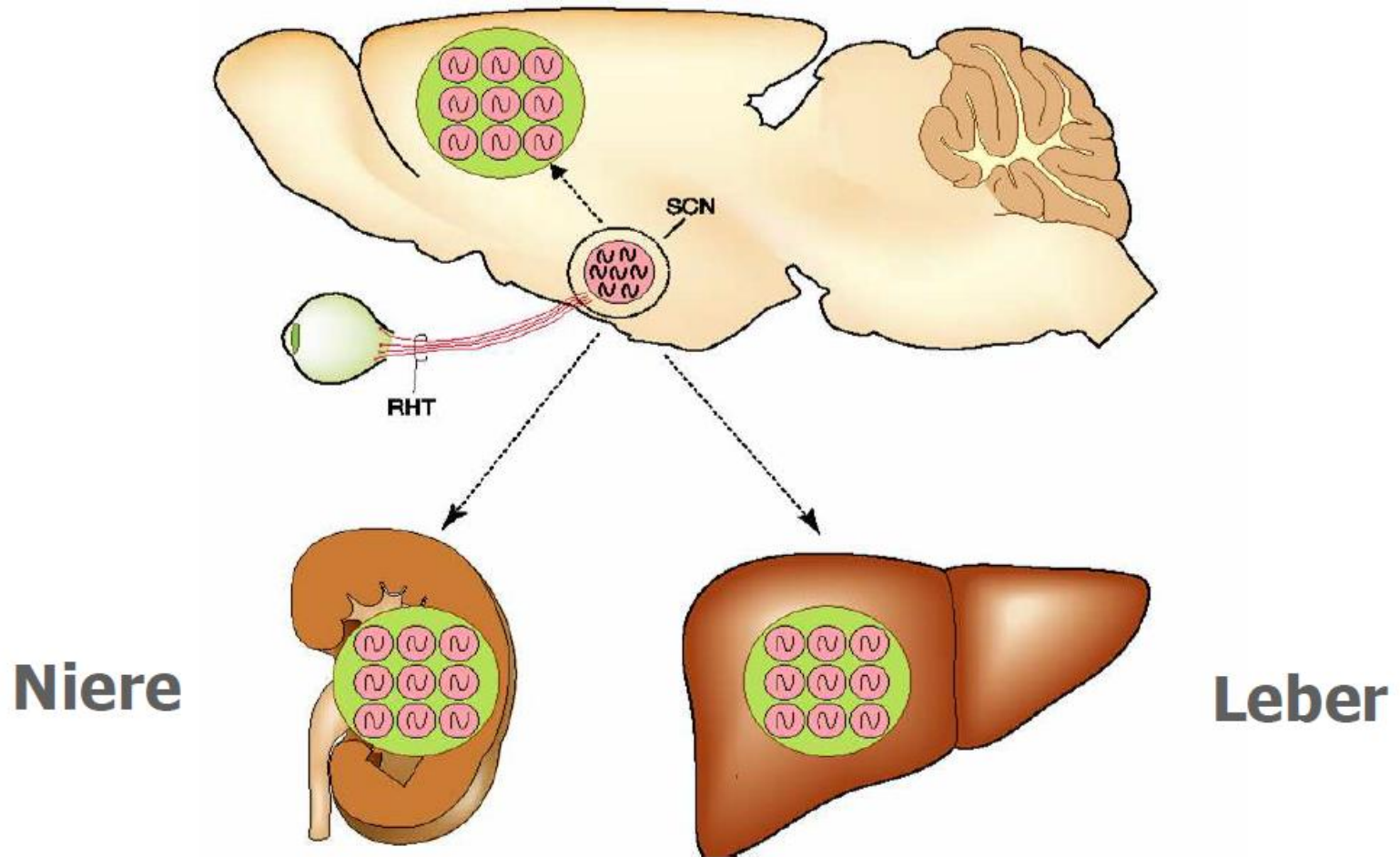
Grundlegende Bedeutung zirkadianer Rhythmen

- ▶ Ubiquitär bei lebenden Organismen
- ▶ Nucleus suprachiasmaticus (SCN): „Innere Uhr“
- ▶ Modulation von biologischen, physiologischen und Verhaltensparametern:
 - Körperkerntemperatur
 - Blutdruck
 - Hormonsekretion (Cortisol, TSH usw.)
 - Immunreaktion
 - Motorische Aktivität
 - Kognitive Leistungsfähigkeit
 - **Schlaf-Wach-Rhythmus**

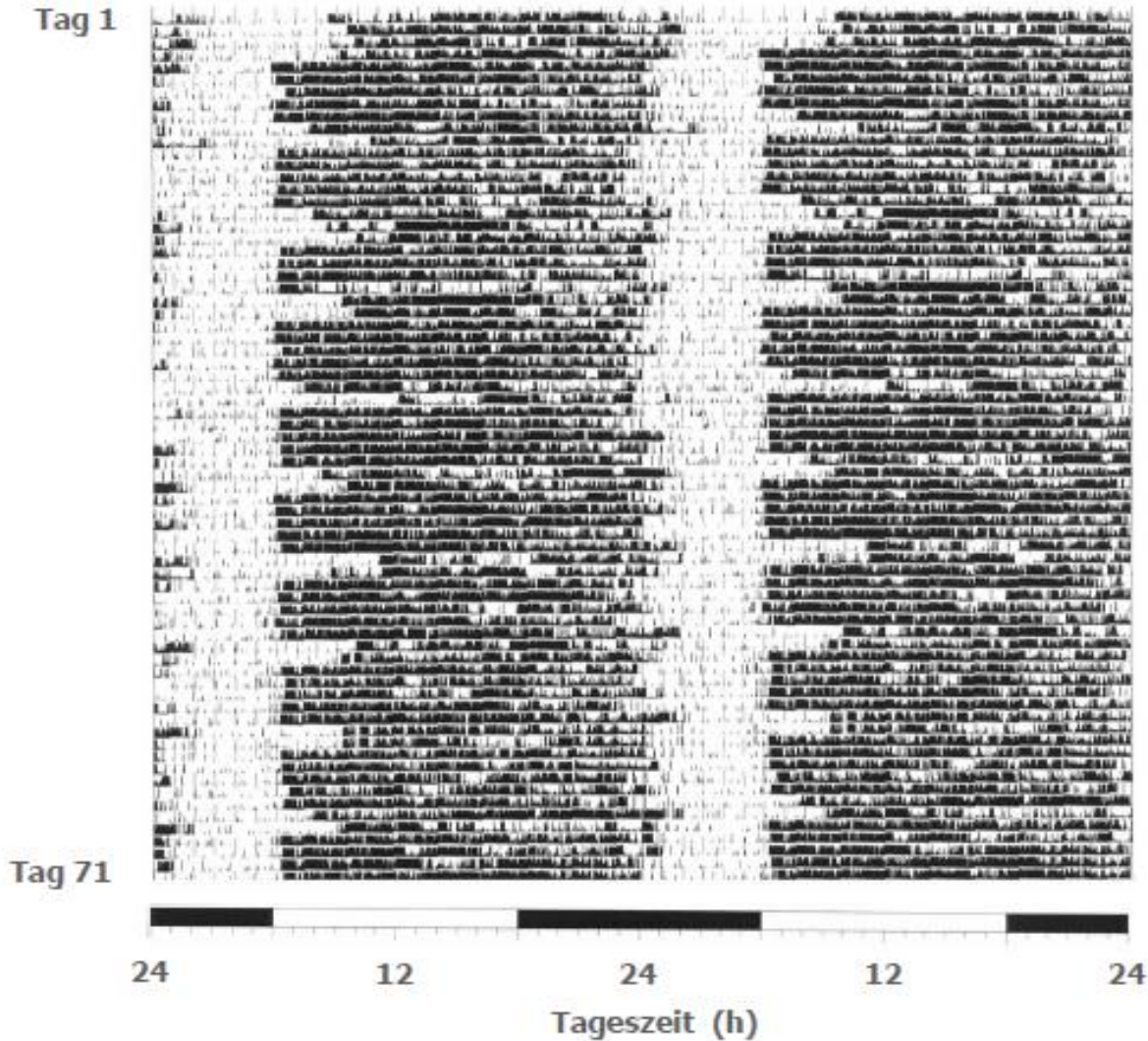


Mignot E, et al. *Nat Neurosci.* 2002; Turek FE, et al. *Arch Neurol.* 2001.

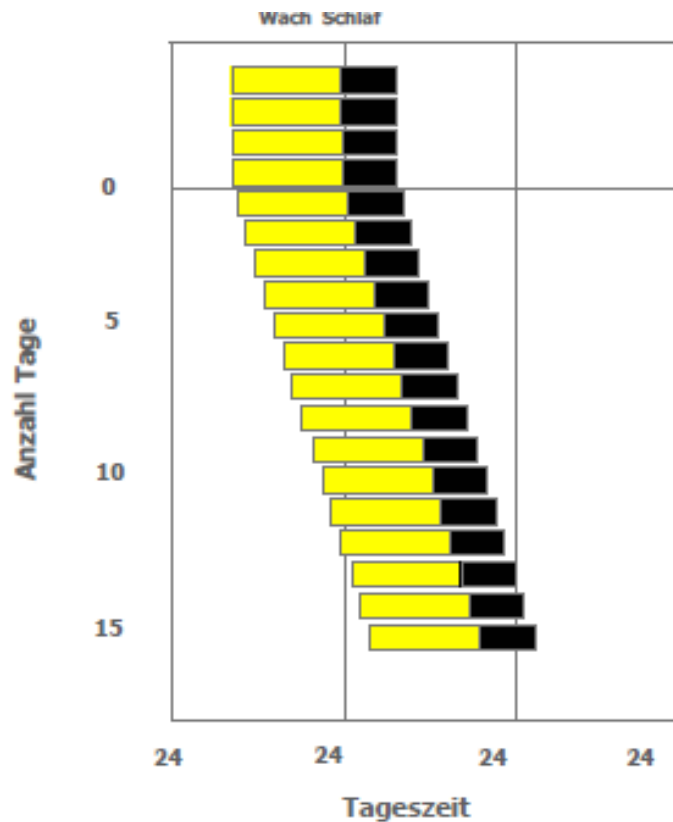
Zentrale und periphere Uhren - Clock-genes sind ubiquitär



Normaler Chronorythmus



Körper und Umwelt –ein ständiger Synchronisierungsprozess



24h-Zeitgeber

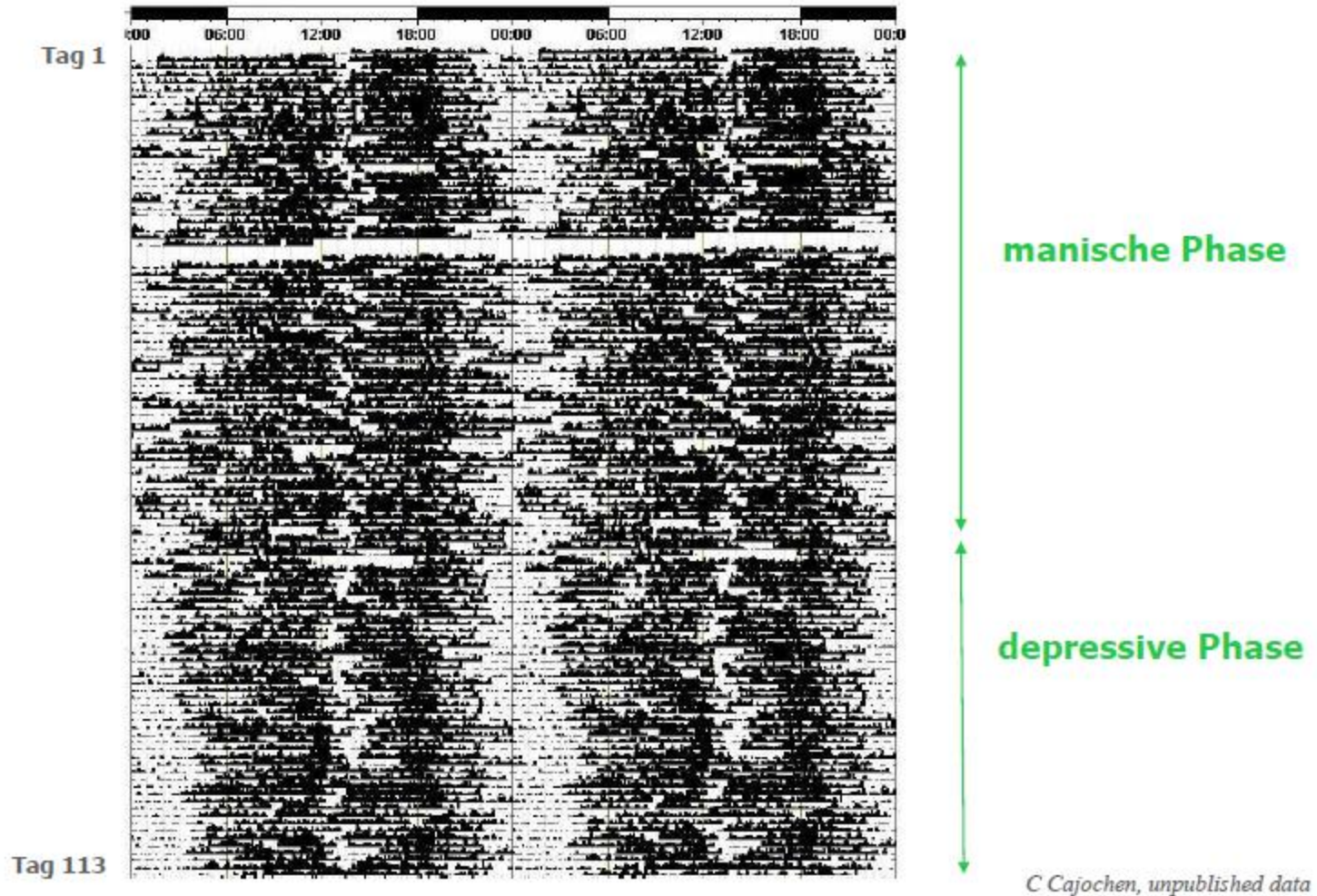
vorhanden

Ohne Zeitgeber:

„Freilauf“ >24h

A. Wirz-Justice, mit freundl. Genehmigung

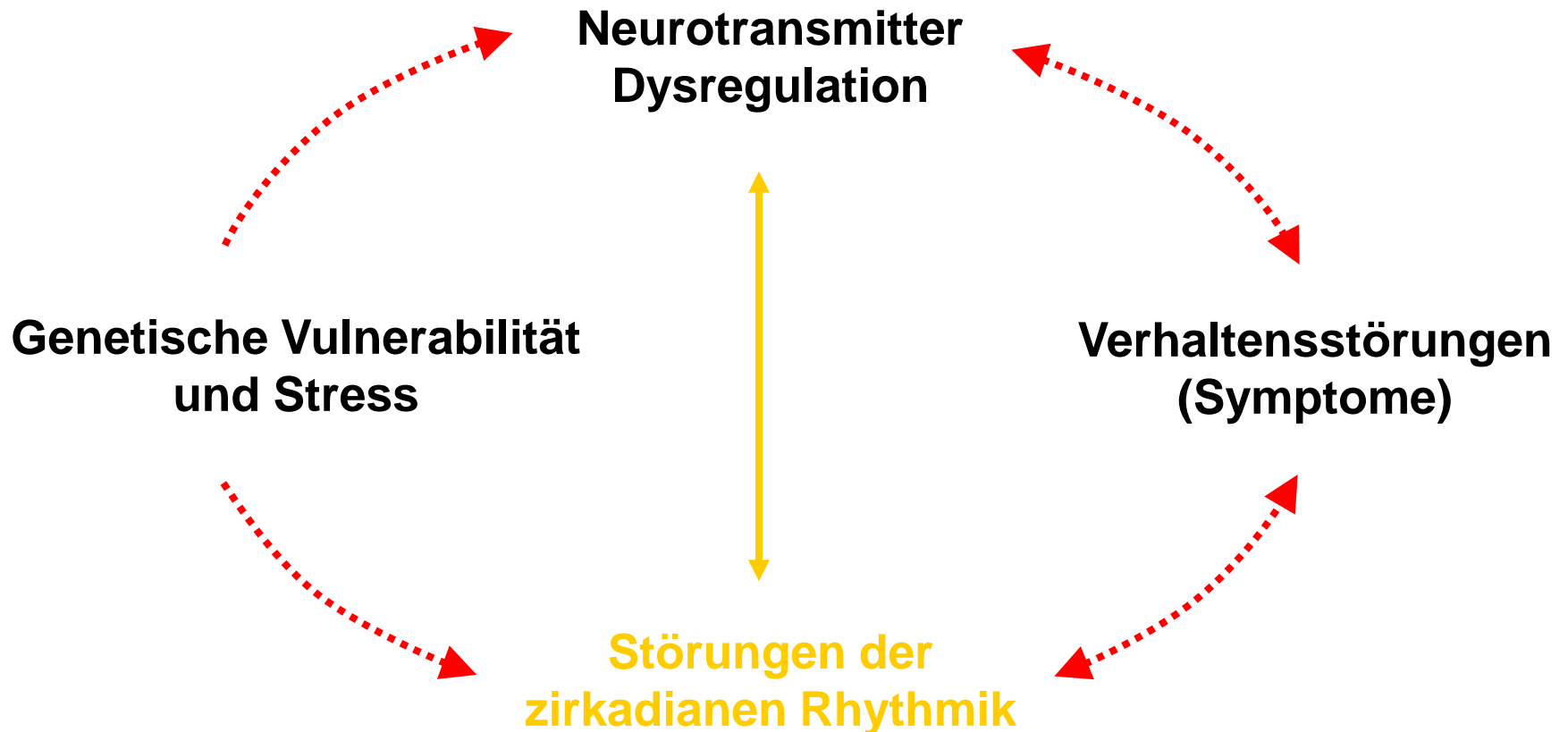
Gestörter Chronorythmus (Bipolarer Patient)



Depression und endogene Rythmizität

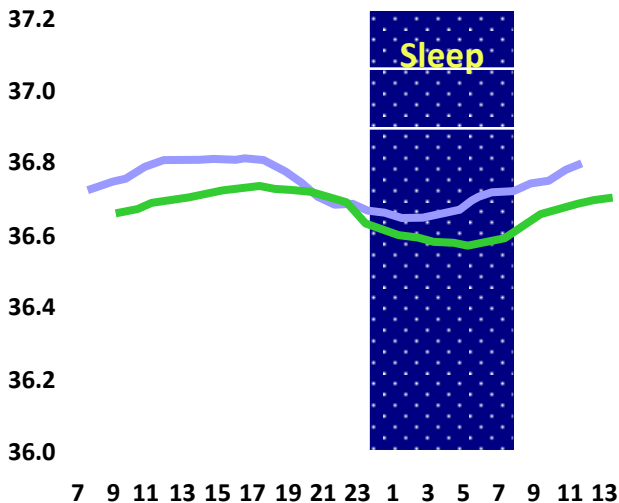
- **In der Depression ist die korrekte Phasenbeziehung zwischen der inneren Uhr und dem Schlaf gestört**
- **Auch die Phasenbeziehung zur Aussenwelt (Licht-Dunkel Zyklus) ist verändert**
- **Konsequenz daraus ist eine Desynchronisation hormoneller und homeostatischer Funktionen**

Mögliche kausale Beziehung zwischen Depression und gestörtem zirkadianen Rhythmus

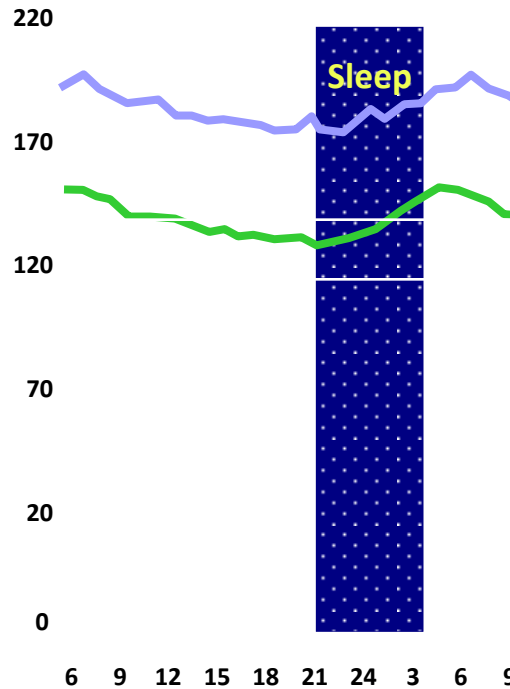


Zircadiane Rythmen sind in der Depression entkoppelt

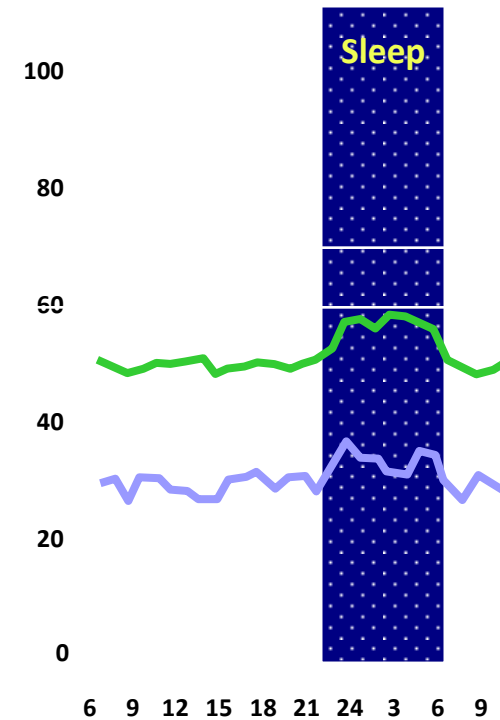
**BODY TEMPERATURE
(°C)**



**PLASMA CORTISOL
(ng/mL)**



**PLASMA MELATONIN
(pg/mL)**



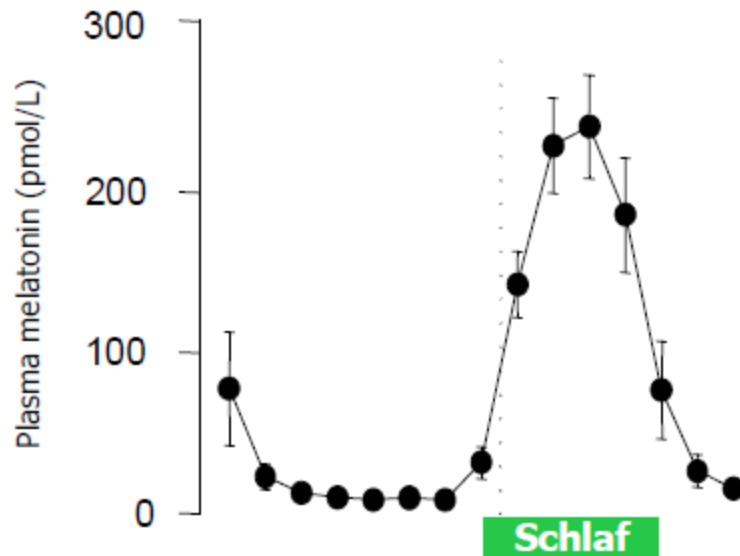
Tageszeit

— Control — Depressed

Adapted from Souetre E *et al.* American Journal Psychiatry. 1988; 145(9): 1133-1137.

Souetre E *et al.* Psychiatry Research. 1989; 28: 263-278

Melatonin- Marker des zentralen zirkadianen Systems



- **Das Pinealorgan synthetisiert Melatonin während der Dunkelheit**
- **Licht supprimiert die Melatoninproduktion**
- **Licht synchronisiert die innere Uhr**

Probleme der Antidepressiva hinsichtlich Schlaf-Wach-Rhythmus

- ▶ Können das physiologische Muster der Schlafstadien (EEG) verändern: REM, REM-Dichte, REM-Latenz
- ▶ Können Beginn und Aufrechterhaltung des Schlafs verändern

SSRIs, SNRIs



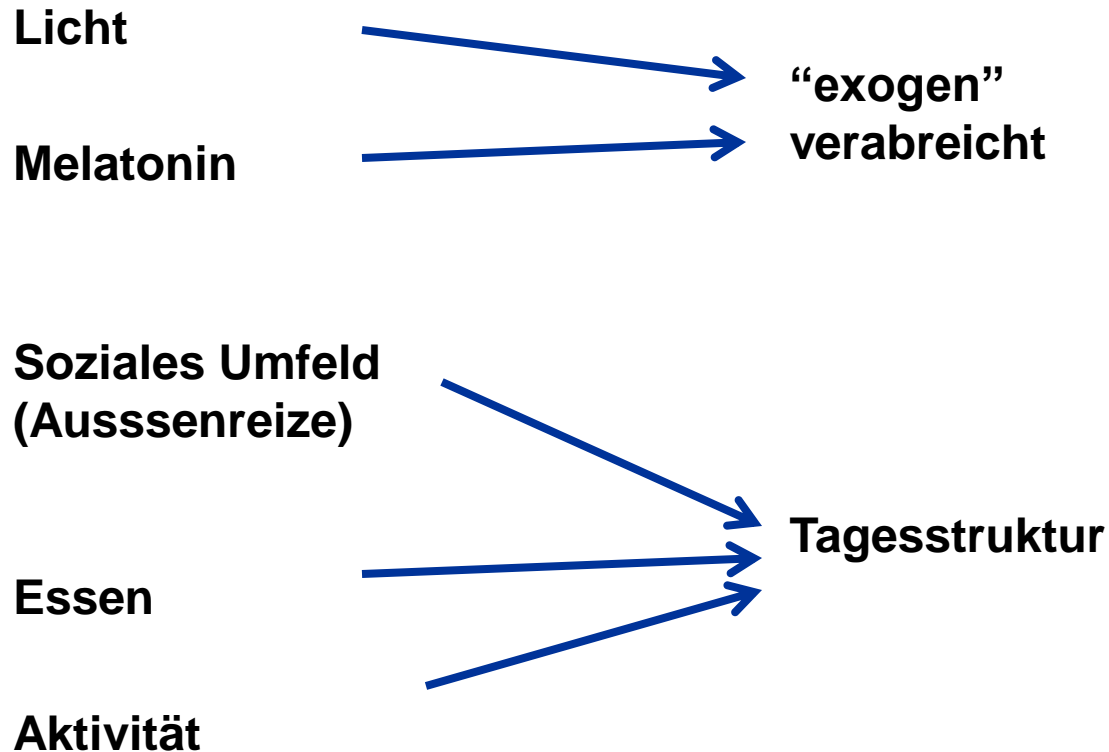
Schlafstörungen

**TZAs, Trazodon,
Mirtazapin**



**Schläfrigkeit am Tag
Sedierung**

Re-synchronisation der Zeitgeber als Therapie ?



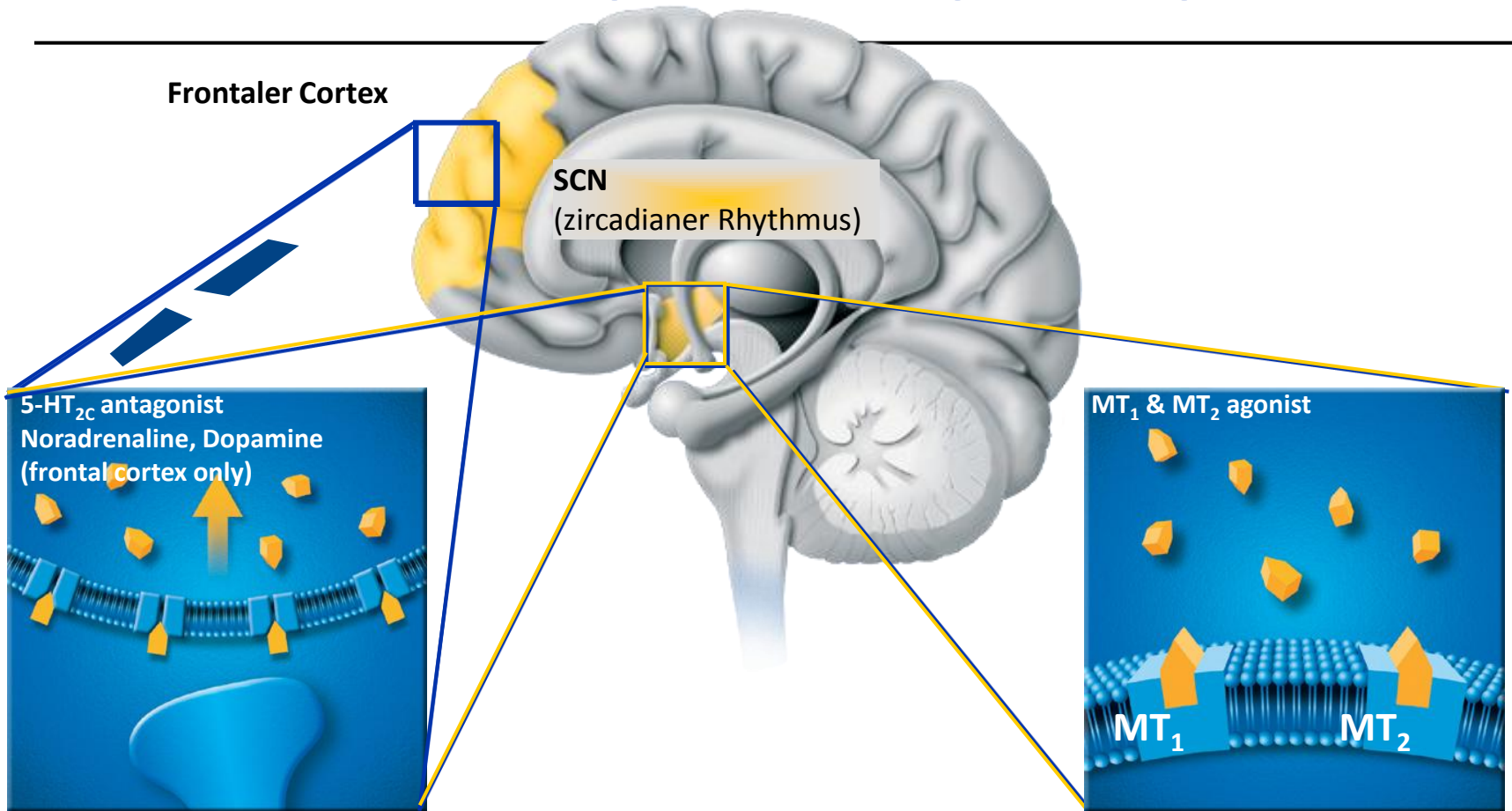
A. Wirz-Justice, mit freundl. Genehmigung

Therapeutische Anwendungen

- Licht- Therapie
- „Wachtherapie“ (Schlafentzug/
Schlafphasenverschiebung)
- social rythm therapy“
- Antidepressiva mit melatonerger
Wirkkomponente

AGOMELATIN (VALDOXAN®)

Kombinierte Monoaminerge + Melatonerge Wirkung



Studienprogramm - Valdoxan®

Studien zur Akutbehandlung und Erhaltungstherapie

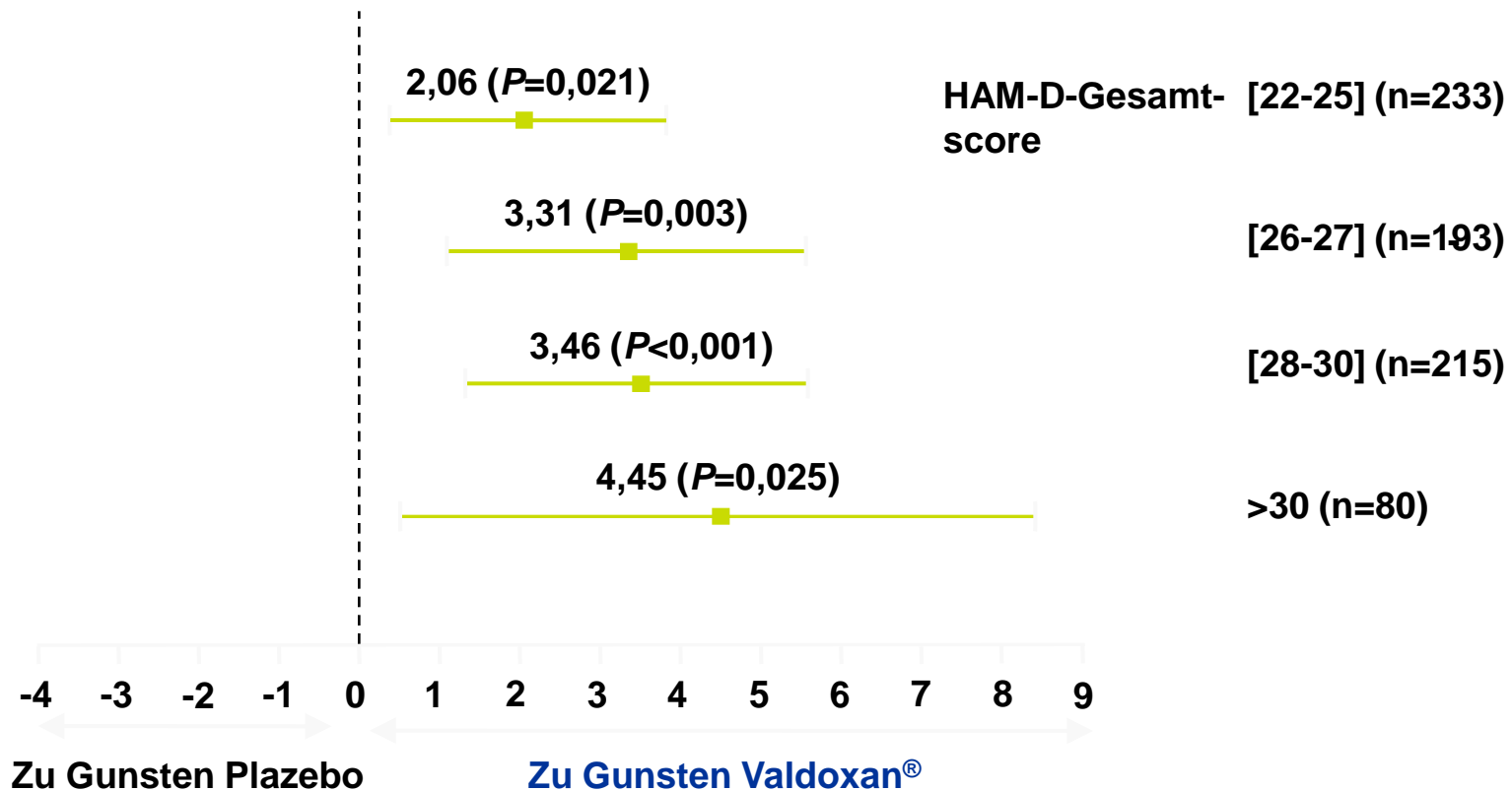
- Dosisfindungsstudie (Paroxetin als interner Validator):
Studie von LOO
- 2 Doppelblindstudien mit flexibler Dosis (Valdoxan 25 bis 50mg)
Studien von OLIE und KENNEDY
- 2 Vergleichsstudien vs Venlafaxin: Studien von KENNEDY
und LEMOINE/ GUILLEMINAULT
- Vergleichsstudie vs Sertralin: Studie von KASPER/ BAYLE
- Wirksamkeit bei schwerer Depression : METAANALYSE

Studie zur Rückfallprophylaxe

- Studie mit Randomisierung nach Akuttherapie: Studie von GOODWIN

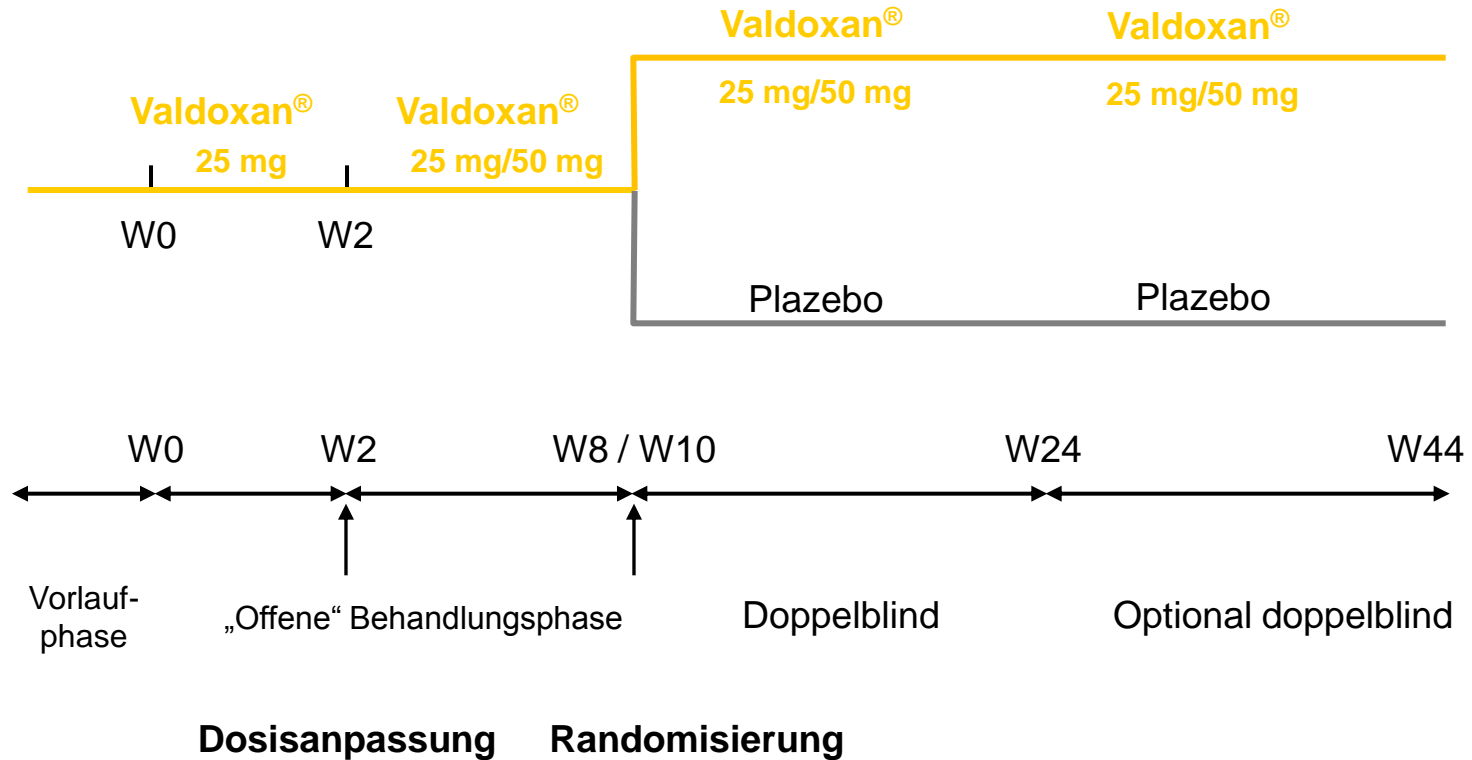
Valdoxan®: Wirksamkeit über alle Schweregrade der Depression

Gepoolte Daten positiver plazebokontrollierter Studien:
HAM-D-Unterschied zu Plazebo (6-8 Wochen) - LOCF

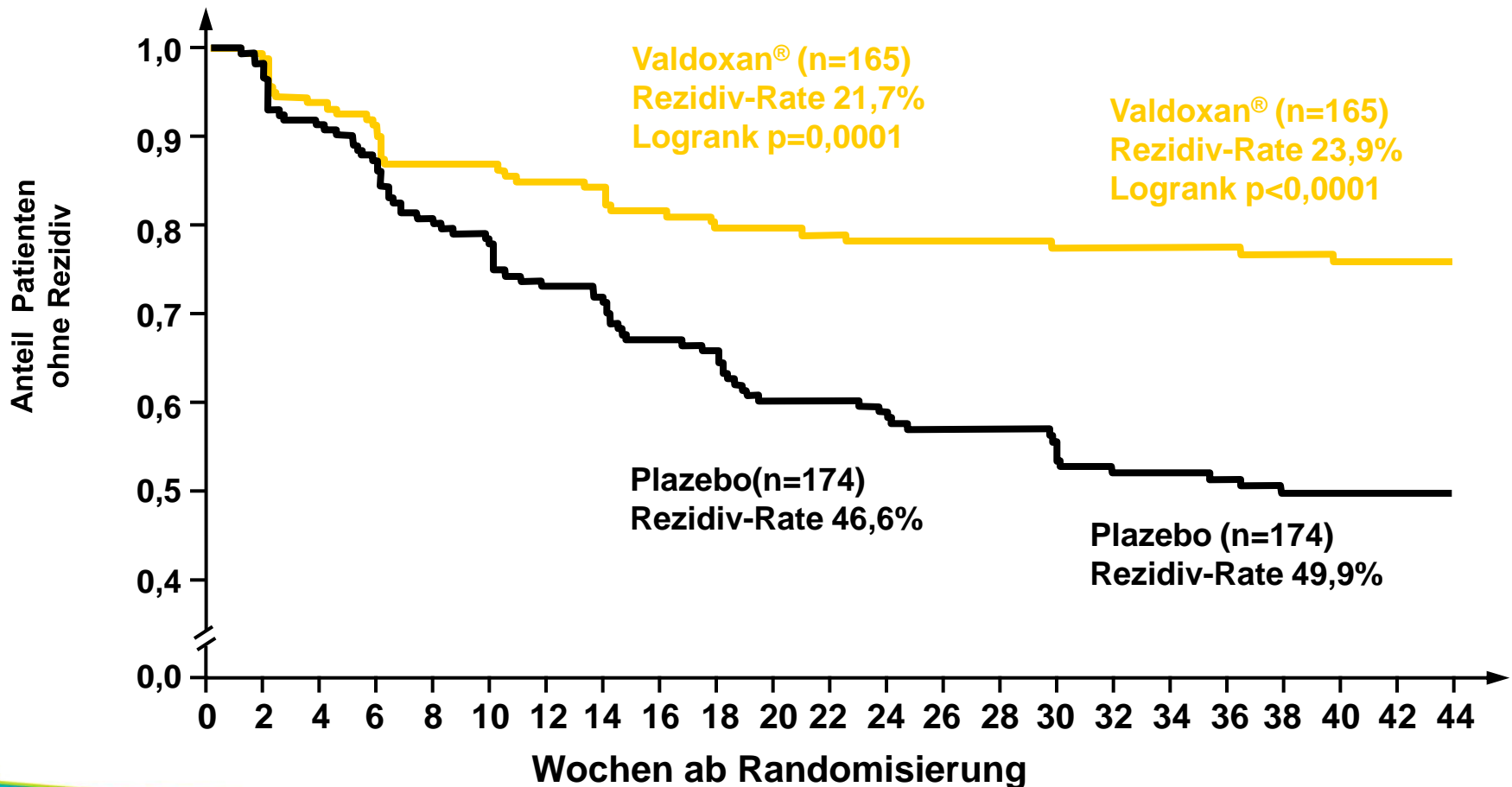


Montgomery and Kasper, *Int Clin Psychopharmacol*, 2007; 22(5):283-291

Design „Relapse-Prevention“-Studie

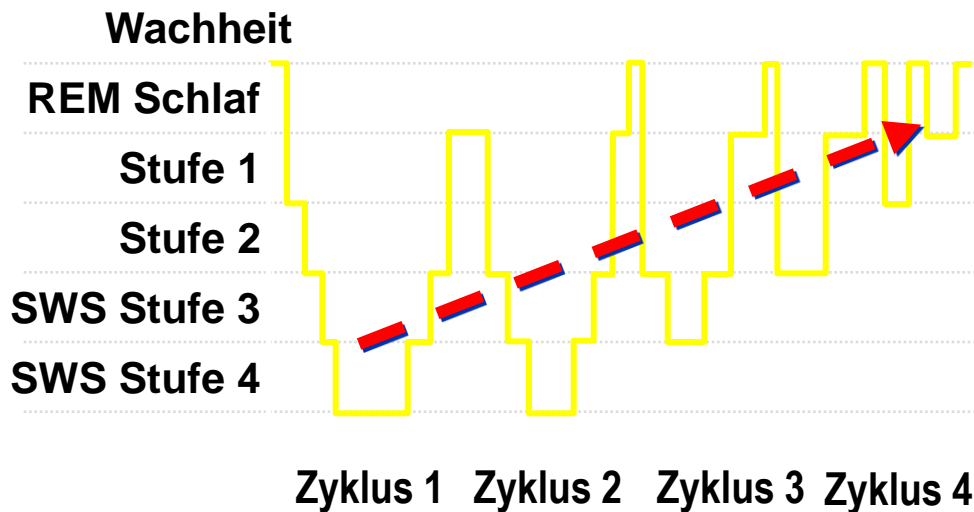


Rückfallprophylaxe mit Valdoxan

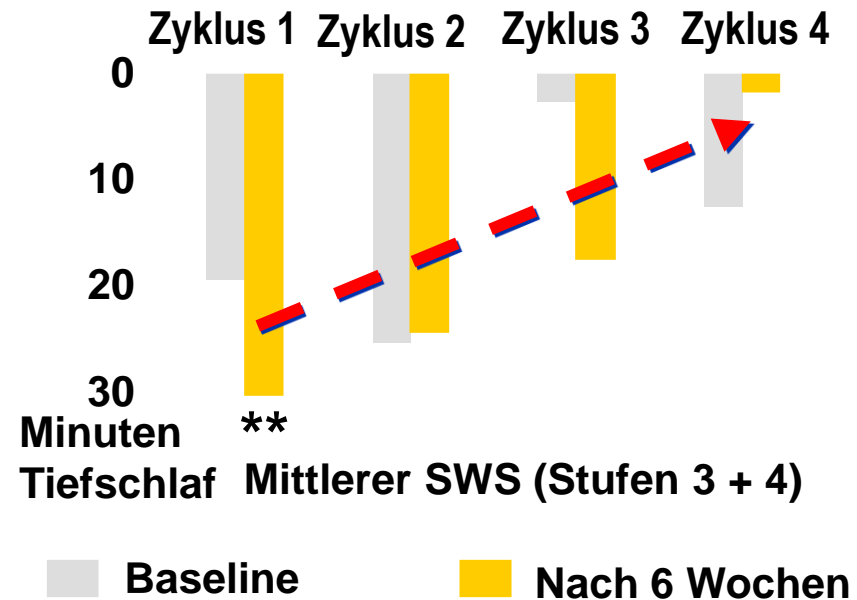


Valdoxan reguliert den gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus depressiver Patienten

Gesunde Freiwillige



Depressive Patienten vor und nach Gabe von Valdoxan®



Verträglichkeit und Sicherheit



"I FEEL A LOT BETTER SINCE I RAN
OUT OF THESE PILLS YOU GAVE ME"

Sicherheit und Verträglichkeit

- ▶ **Keine signifikanten Auswirkungen auf Laborparameter**
- ▶ **Kein Einfluss auf RR, HF, QTc**
- ▶ **Gastrointestinale Effekte mit Plazebo vergleichbar**
- ▶ **Gewichtsneutral, Erhalt der sexuellen Funktion, kein Auftreten von Absetzsymptomen**
- ▶ **Keine Sedierung, keine Benommenheit am Tag**

Sicherheit und Verträglichkeit

- ▶ **Nebenwirkungen überwiegend auf Plazeboniveau**
- ▶ **Falls Nebenwirkungen ,in der Regel leicht bis mäßig und während der ersten beiden Behandlungswochen**
- ▶ **Meist vorübergehend und führten im Allgemeinen nicht zum Abbruch der Behandlung**
- ▶ **Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit und Schwindel**
- ▶ **Bei 1,1% (Agomelatin 25 mg / 50 mg) der Studienpatienten erhöhte Serumtransaminasewerte (> 3-fach höher als oberer Normbereich) versus 0,7% unter Plazebo***

Leberfunktions-Test unter Valdoxan-Behandlung

- Vor Behandlungsbeginn
- Nach 3, 6, 12, und 24 Wochen
- Dazwischen und danach, wenn klinischer Verdacht auf Leberfunktionsstörung besteht

Zusammenfassung

- ▶ **Störung der zirkadianen Rhythmik und Depression sind eng miteinander verknüpft**
- ▶ **Wiederherstellung der zirkadianen Rhythmik ist ein therapeutisches Prinzip**
- ▶ **Agomelatin:**
 - ▶ **Erstes melatonerges Antidepressivum**
 - ▶ **Anhaltende antidepressive Wirksamkeit**
 - ▶ **Normalisierung der gestörten zirkadianen Rhythmik**
 - ▶ **Sehr gute Verträglichkeit (Erhalt der sexuellen Funktion, Gewichtsneutralität)**