

diesen zeigten 8% ein volles Ansprechen, 28% eine partielle Response und 63% keine Wirkung der Maßnahme. Patienten mit partiellem Ansprechen wurden in der zweiten Phase auf VT umgestellt, Patienten ohne Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie plus Beratung und VT.

Bei der Planung der Studie war man davon ausgegangen, dass lediglich 10% der Patienten mit schwerer ADHS gar nicht und knapp zwei Drittel zumindest partiell auf den ersten Therapieschritt ansprechen [3]. Dass nun ein relativ geringer Anteil an Patienten klinisch bedeutsam auf die Pharmakotherapie reagierte, könnte nach Döpfners Vermutung durch die nicht abgeschlossene (zu vorsichtige) Dosis-Optimierung (Auftitrierung) der Medikation im Rahmen der Routinetherapie bedingt sein.

Weil Individuen mit ADHS auf die zahlreichen zur Verfügung stehenden Interventionen sehr unterschiedlich reagieren, resümierte Döpfner, sollten

praxistaugliche Monitoringsysteme entwickelt werden, um die einzelnen Therapien möglichst effizient auf ihre Wirkungen überprüfen zu können. Denn es habe keinen Sinn, Interventionen etwa ein halbes Jahr ohne Kontrolle beim jeweiligen Patienten laufen zu lassen. Beim Monitoring steht insbesondere der funktionelle Bereich im Mittelpunkt des Interesses, also die Frage, wie sich die Therapie auf die Lebensqualität der Patienten und auf die soziale Interaktion in den verschiedenen Umwelten des Patienten auswirkt.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Tobias Banaschewski, Mannheim, Dr. med. Alexander Häge, Mannheim, Prof. Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Manfred Döpfner, Köln; virtuelles ADHS Frühjahrs-Update 2022, 12. März 2022, veranstaltet von Medice.

Literatur

1. Bloch MH, et al. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:991–1000.

2. Chang JPC, et al. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:534–45.
3. Döpfner M, et al. ESCASchool study: trial protocol of an adaptive treatment approach for school-age children with ADHD including two randomized trials. *BMC Psychiatry* 2017;18:269.
4. El Baza F, et al. Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt J Med Hum Genet* 2016;17:63–70.
5. Gillies D, et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(7):CD007986.
6. Lange KW, et al. The role of nutritional supplements in the treatment of ADHD: What the evidence says. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:8.
7. Rosi E, et al. Use of non-pharmacological supplementations in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: A critical review. *Nutrients* 2020;12:1573.
8. Rucklidge JJ, et al. Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:232–46.
9. Sonuga-Barke EJS, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170:275–89.

Depressionen

Antidepressiva: Kombinationstherapie versus Monotherapie

Julia Pieper, Bonn

Im ärztlichen Alltag werden Antidepressiva zur Behandlung der akuten Depression häufig auch als Kombinationstherapie eingesetzt. Ob eine Kombination die Wirksamkeit verbessert oder ob die Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen häufiger abgebrochen wird, evaluierten Henssler und Kollegen in einer Metaanalyse.

Sowohl in deutschen als auch internationalen Leitlinien wird für den Therapiebeginn im Rahmen einer schweren Depression eine Monotherapie mit einem Antidepressivum (außer Monoaminoxidase[MAO]-Inhibitoren) empfohlen. Hierbei werden Ansprechraten von etwa 60% erzielt, wobei nur

etwa 40% der Patienten eine Remission erreichen [1].

Handelt es sich bei Patienten um Non-responder, kann eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum, eine Dosissteigerung, eine Augmentation (z. B. mit Lithium) oder die Ergänzung eines weiteren Antidepressivums mit einem

anderen Wirkungsmechanismus erwogen werden.

In einer vorherigen Metaanalyse zeigten Henssler und Kollegen bereits, dass insbesondere eine Kombination eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer oder trizyklische Antidepressiva) mit einem Antagonisten des präsynaptischen Alpha-2-Autorezeptors (z. B. Mianserin, Mirtazapin, Trazodon) als First-Line-Therapie bei akuter Depression wirksamer ist als eine Monotherapie [2]. Die Verträglichkeit der Kombinationen war dabei mit der Monotherapie vergleichbar.

Studiendesign

In die Metaanalyse wurden 39 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

mit insgesamt 6751 Patienten eingeschlossen, die an einer akuten Depression litten. Die Studien mussten folgende Kriterien erfüllen: Kombination zweier Antidepressiva (dosisunabhängig), Kontrollgruppe mit Monotherapie, Therapie erwachsener Patienten, Diagnosestellung einer Depression nach den üblichen Kriterien. Komorbiditäten oder begleitende psychiatrische Erkrankungen waren kein Ausschlusskriterium. Nicht eingeschlossen wurden dagegen Studien, die sich ausschließlich auf bipolare Depressionen fokussierten. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit der Therapie, gemessen als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) zwischen Mono- und Kombinationstherapie. Sekundäre Endpunkte waren Remission und Ansprechen auf die Therapie, jeweils gemessen als Änderung von der Baseline auf einer Skala (z.B. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), sowie die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie abbrachen (z.B. aufgrund von unerwünschten Wirkungen).

Ergebnisse

Von 39 eingeschlossenen Studien, berichteten 38 Daten über den primären Endpunkt, dabei betrug die SMD

0,31 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,19–0,44; $p=0,001$), mit Vorteil aufseiten der Kombinationstherapie.

Anhand von 18 eingeschlossenen RCTs konnte gezeigt werden, dass die Kombination eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers mit einem Antagonisten am präsynaptischen Alpha-2-Rezeptor anderen Kombinationstherapien überlegen war (SMD 0,37; 95%-KI 0,19–0,55). Das galt ebenso, wenn die Kombinationstherapie bei Nonrespondern eingesetzt wurde (12 Studien; SMD 0,24; 95%-KI 0,03–0,45) und insbesondere auch, wenn sie als First-Line-Therapie zum Einsatz kam (5 Studien; SMD 0,64; 95%-KI 0,12–1,15). Im Gegensatz dazu brachte die Kombination mit Bupropion gegenüber einer Monotherapie keinen Vorteil (7 Studien; SMD = 0,10; 95%-KI –0,07 bis 0,27).

Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte entsprechen im Wesentlichen denen des primären Endpunkts. Die Anzahl der Studienabbrüche war in der Mono- und Kombinationstherapie-Gruppe jeweils ähnlich, ebenso die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Odds-Ratio [OR] 0,99; 95%-KI 0,86–1,14 bzw. OR 1,17; 95%-KI 0,79–1,75).

Fazit der Studienautoren

Eine Kombinationstherapie war wirksamer als eine Monotherapie, ohne dass Patienten die Therapie, beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen, häufiger abbrachen. Die Kombination eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers mit einem Antagonisten des Alpha-2-Rezeptors scheint insbesondere für Patienten mit einer schweren Depression und/oder Nonrespondern auf die Standardtherapie wirksam zu sein und wird deshalb als bevorzugte Kombination angesehen.

Quelle

Henssler J, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300–12.

Literatur

1. Henssler J, et al. Trajectories of acute antidepressant efficacy: how long to wait for response? A systematic review and meta-analysis of long-term, placebo-controlled acute treatment trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17r11470.
2. Henssler J, et al. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry* 2016;61:29–43.

Myasthenia gravis

Rituximab gegenüber Placebo nicht überlegen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In der kleinen Phase-II-Studie BeatMG an Patienten mit generalisierter, Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiver Myasthenia gravis (AChR-Ab+ gMG) war Rituximab einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Dies galt für die Einsparung der Basistherapie mit Glucocorticoiden und klinische Endpunkte.

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der in den meisten Fällen Antikörper gegen den

Acetylcholin-Rezeptor (AChR-Ab+) an der motorischen Endplatte gebildet werden. Klinisch manifestiert sich die

Erkrankung durch belastungsabhängige Paresen. Symptomatisch erfolgt die Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, kausal durch eine Immunsuppression, zunächst mit Glucocorticoiden. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind oder die Dosis nicht unter die Cushing-Schwelle gesenkt werden kann, wird eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Mycophenolatmofetil (im Wege eines Off-Label-Use [Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie des G-BA]) oder dem Komplementinhibitor Eculizumab durchgeführt.

Zu dem monoklonalen Anti-CD-20-Antikörper Rituximab gibt es bisher überwiegend Fallbeschreibungen und