

Die beobachteten Unterschiede vor der rechnerischen Elimination von Störvariablen erklären sich die Autoren zum einen durch die ungünstige Verteilung mütterlicher Charakteristika wie Rauchen oder höheres Alter. Zum anderen scheinen sich auch weniger schwere psychiatrische Erkrankungen, die keine Krankenhauseinweisung erfordern, auf Risiken für Totgeburt, Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit auszuwirken. Die Subanalysen zu den Trimestereinflüssen müssen vorsichtig interpretiert werden, da die beobachteten Ereignisse insgesamt sehr selten waren. Sollten SSRI in der Schwangerschaft tatsächlich ein Grund für angeborene Fehlbildungen sein, könnte das die erhöhte Rate an Totgeburten erklären, wenn SSRI nur bis zum ersten Trimester eingenommen wurden. Da die Abortraten in dieser Studie nicht be-

rücksichtigt wurden, könnte die Anzahl negativer Ereignisse unterschätzt worden sein. Weitere denkbare Störvariablen sind Alkoholgenuß und Drogenmissbrauch, die beide sowohl mit dem Gebrauch von Antidepressiva als auch mit dem Risiko von Totgeburten und Kindersterblichkeit assoziiert sind. Da die Information über verkaufte, rezeptpflichtige Medikamente noch nichts über die Einnahme der Medikamente aussagt, könnte das die Ergebnisse ebenfalls verfälschen. In einer schwedischen Studie wurde herausgefunden, dass nur 60% der Frauen, die Antidepressiva verschrieben bekommen hatten, beim ersten Gespräch der Schwangerenvorsorge angegeben haben, SSRI einzunehmen. Ob das damit zusammenhängt, dass die Frauen das nicht zugeben wollten, oder ob sie tatsächlich die verschriebenen Antidepressiva nicht ein-

nahmen oder vielleicht selbstständig geringer dosierten, war nicht festzustellen.

**Fazit**

Nach rechnerischer Elimination von Störvariablen besteht bei Einnahme von SSRI während der Schwangerschaft kein erhöhtes Risiko für Totgeburt, Neugeborenen- oder Säuglingssterblichkeit. Dennoch sollte eine Verschreibung von SSRI in der Schwangerschaft immer sorgfältig abgewogen werden.

**Quelle**

Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. JAMA 2013;309:48–54.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,  
Ladenburg

**Generalisierte Angststörung**

**Agomelatin verringert das Rückfallrisiko**

**Patienten mit einer generalisierten Angststörung erhielten über 16 Wochen offen 25 bis 50 mg/Tag Agomelatin. Die Responder wurden randomisiert einer sechsmonatigen doppelblinden Erhaltungstherapie mit Agomelatin oder Placebo zugeteilt. Primäres Ziel der Studie war die Erfassung der Zeit bis zu einem Rückfall. Das Rückfallrisiko war unter der Agomelatin-Behandlung signifikant geringer als unter Placebo. Auch bei einer Subgruppe von schwer erkrankten Patienten war Agomelatin signifikant wirksamer als Placebo. Die Agomelatin-Behandlung war gut verträglich. Nach Ende der Behandlung traten keine Absetzsymptome auf.**



Mit einem Autorenkommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach

Agomelatin wurde zu Beginn 2009 von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Behandlung der Depression zugelassen. Es ist ein melatonenerger (MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren-)Agonist und 5-HT<sub>2C</sub>-Antagonist. Die Substanz erhöht im frontalen Cortex die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin und beeinflusst nicht den extrazellulären Serotoninspiegel. In Studien zur Behandlung der Depression verringerte Agomelatin wirksam die depressionsbegleitende Angst. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 25 bis

50 mg/Tag Agomelatin in der Behandlung der generalisierten Angststörung wurden in einer Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie gezeigt. In der vorliegenden Studie sollten die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin bei nicht depressiven Patienten mit einer generalisierten Angststörung untersucht werden.

**Studiendesign**

Die Studie wurde in der Zeit von November 2007 bis September 2009 von 31 Zentren in Kanada und fünf europäi-

schen Ländern durchgeführt. Die Studie begann mit einer 16-wöchigen *offenen* Behandlung mit 25 mg/Tag Agomelatin. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung konnte die Dosis auf 50 mg/Tag gesteigert werden. Die Entscheidung darüber wurde mit Unterstützung eines interaktiven Interactive-Voice-Response-(IVR-)Systems getroffen (die Kriterien waren für Arzt und Patienten verblindet). Nach Woche 16 wurden geeignete Patienten randomisiert einer 6-monatigen *doppelblinden* Behandlung mit Agomelatin oder Placebo zugeteilt. Geeignet waren Patienten mit einem Score von ≤10 auf der Hamilton Anxiety Scale (HAMA; 0–56 Punkte; >30 Punkte für sehr schwere Angstzustände) in Woche 16. Zudem durfte der HAMA-Score zwischen Woche 12 und Woche 16 um nicht mehr als vier Punkte gestiegen sein. Diese Kriterien wurden wiederum (für Arzt und Patient verblindet) mithilfe eines zentralen IVR-Systems bewertet. Nach sechs Monaten wurden die Agomelatin-Patienten randomisiert einer einwöchigen Behandlung mit Agomelatin oder Placebo zugewiesen. Danach wurde das Auftreten von Absetzsymptomen

mithilfe der 43-Item Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Checkliste (DESS) evaluiert.

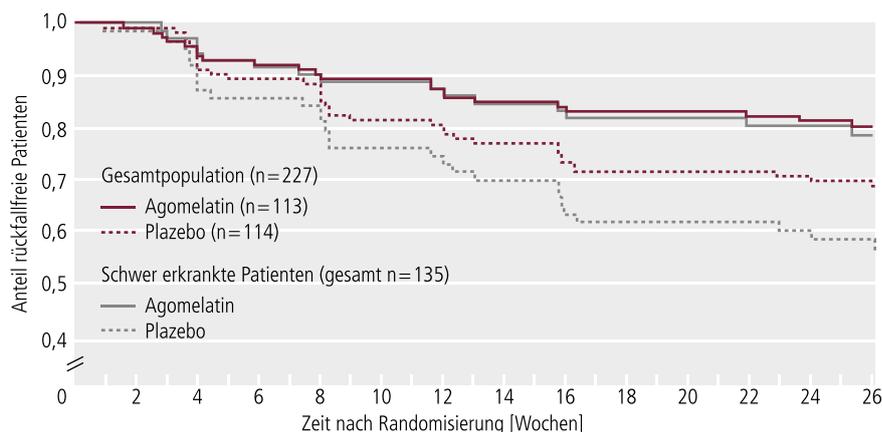
**Patienten**

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit der Diagnose einer generalisierten Angststörung nach DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV text revision) und einem HAMA-Score von  $\geq 22$  sowie mit einem Score der Items 1 und 2 (ängstliche Stimmung und innere Anspannung) von jeweils  $\geq 2$  (wenigstens mäßiger Schweregrad) und der Summe beider Scores von  $\geq 5$ . Der Score auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) lag unter 17. Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate wurden nicht eingeschlossen. Ausgeschlossen blieben auch behandlungsresistente Patienten und Patienten, die kürzlich anxiolytisch behandelt wurden.

**Studiensiten**

Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden während der offenen Behandlung nach 2, 4, 8, 12 und 16 Wochen und während der Doppelblindphase alle vier Wochen beurteilt.

Primärer Endpunkt war die *Zeit bis zum Rückfall* ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Rückfall war definiert als ein HAMA-Score von  $\geq 15$  oder die klinische Beurteilung des Fehlens von Wirksamkeit. Sekundäre Wirksamkeits-



**Abb. 1. Zeit von der Randomisierung bis zu einem Rückfall bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung unter einer doppelblinden Behandlung mit Agomelatin oder Placebo über 6 Monate (primärer Endpunkt; Kaplan-Meier-Analyse) [nach Stein et al.]**

parameter waren unter anderen der HAMA-Gesamtscore und der Score des klinischen Gesamteindrucks, Teil Schweregrad der Erkrankung (Clinical Global Impression, Severity of Illness; CGI-S). Weiterhin wurden Selbstbeurteilungsskalen eingesetzt: die Hospital Anxiety and Depression-Scale (HAD) und die Sheehan Disability-Scale (SDS). Die Verträglichkeit wurde aufgrund der berichteten unerwünschten Ereignisse sowie durch Kontrolle der Vitalparameter und der hämatologischen Parameter bewertet.

**Studienergebnisse**

**Patienten**

Von den 477 eingeschlossenen Patienten beendeten 329 (69,0%) die offene Behandlungsphase, von denen wiederum 227 randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Agomelatin (n=113) oder Placebo (n=114) zugeteilt wurden. Bei Einschluss lag der mittlere HAMA-Score bei  $28,0 \pm 3,7$ , der mittlere CGI-S-Score bei  $4,8 \pm 0,7$  (deutlich krank) und der mittlere Angst-Score der HAD bei  $14,4 \pm 2,8$  (Vorliegen einer Angsterkrankung). Die drei Subscores der SDS (Arbeit, Familie, soziales Leben) lagen bei 6,0 bis 6,3 (moderat bis deutlich beeinträchtigt).

**Wirksamkeit in der offenen Phase**

Der mittlere HAMA-Score fiel bis zur Woche 16 von  $28,0 \pm 3,7$  auf  $9,7 \pm 5,9$  (Completer-Analyse; LOCF-Analyse:  $11,6 \pm 7,6$ ), der CGI-S-Score von

$4,8 \pm 0,7$  auf  $2,4 \pm 1,1$  (LOCF:  $2,7 \pm 1,7$ ) und der Angst-Score der HAD von  $14,4 \pm 2,8$  auf  $8,4 \pm 4,3$  (Completer-Analyse). Die Scores der SDS fielen auf 3,6 bzw. 3,4.

**Wirksamkeit in der Doppelblindphase**

Der Anteil der Patienten mit einem Rückfall war in der Agomelatin-Gruppe (19,5%) niedriger als in der Placebo-Gruppe (30,7%). Das Rückfallrisiko über sechs Monate war in der Agomelatin-Gruppe signifikant niedriger als unter Placebo (stratifizierter Log-Rank-Test:  $p=0,046$ ; **Abb. 1**). Auch in der Subgruppe der schwer erkrankten Patienten (HAMA-Score  $\geq 25$ ; CGI-S-Score  $\geq 5$ ) traten in der Agomelatin-Gruppe weniger Rückfälle auf (20,8%) als unter Placebo (42,9%). Das Rückfallrisiko war 21,2% in der Agomelatin- und 44,0% in der Placebo-Gruppe ( $p=0,006$ ). Der mittlere HAMA-Score blieb in der Agomelatin-Gruppe stabil, während er in der Placebo-Gruppe leicht anstieg ( $+3,6 \pm 8,4$ ). Auch die HAD- und SDS-Scores blieben unter Agomelatin stabil.

**Verträglichkeit**

Unter der Agomelatin-Behandlung (offene plus verblindete Phase) meldeten insgesamt 272 von 476 Patienten (57,1%) wenigstens ein unerwünschtes Ereignis. Die häufigsten Ereignisse waren Kopfschmerz (11,3%), Nasopharyngitis (9,9%), Schwindel (8%), Übelkeit (6,5%), Mundtrockenheit

Glossar	
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity Scale
DESS	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text Revision
HAD	Hospital Anxiety and Depression-Scale
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
IVR	Interactive Voice Response
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
SDS	Sheehan Disability-Scale

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

(5,7%), Somnolenz (5%) und Müdigkeit (4,4%). Dreizehn Agomelatin-Patienten hatten klinisch signifikant abnormale Leberenzymwerte, die sich alle nach Ende der Studie wieder normalisierten. Nach der Rerandomisierung der Agomelatin-Patienten in Woche 42 traten unter Plazebo nicht mehr Absetzsymptome auf als bei den Patienten, die weiterhin Agomelatin erhielten. Aus den Ergebnissen schließen die Autoren, dass Agomelatin eine vielversprechende Option für eine Langzeitbehandlung der generalisierten Angst ist.

### Kommentar

Es ist bemerkenswert, dass insbesondere die schweren Fälle von der Agomelatin-Behandlung profitiert haben. Während die Rückfallrate unter Agomelatin in dieser Gruppe nicht von der des Gesamtkollektivs verschieden war, lag sie unter Plazebo deutlich höher.

Allerdings ist fraglich, inwieweit sich die Ergebnisse dieser Studie direkt auf den klinischen Alltag übertragen lassen, da hier eine sehr ausgesuchte Patientenpopulation mit geringer psychischer Komorbidität behandelt wurde.

Die meisten Patienten mit einer generalisierten Angststörung leiden jedoch an weiteren psychischen Erkrankungen, wie anderen Angsterkrankungen oder affektiven Störungen, die in der vorliegenden Studie ausgeschlossen waren.

### Quelle

Stein DJ, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1002–8.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolfartshausen*

## Adipositas

### Gewichtsreduktion durch Zonisamid

**In einer einjährigen randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie mit 225 adipösen Erwachsenen erhöhte die zusätzliche Gabe von Zonisamid (Zonegran®) die durch Diät und Lebensstilberatung erzielte Gewichtsreduktion. Die Einnahme von Zonisamid ging jedoch mit einer hohen Inzidenz von unerwünschten Ereignissen einher [1].**

Diät und Lebensstilberatung werden zumeist als First-Line-Therapie bei Adipositas empfohlen. Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen jedoch, dass Strategien mit diätetischen Interventionen und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität oftmals nicht ausreichend wirksam sind. Dies erklärt die Suche nach effizienten Medikamenten zur Therapie der Adipositas. Das serotonerg und dopaminerg wirkende Antiepileptikum Zonisamid erbrachte bereits in kleinen Studien eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Patienten [2]. Es stellt sich die Frage, ob Zonisamid ein effektives Antiadiposikum mit günstigem Nebenwirkungsprofil ist.

#### Studienziel und -design

Ziel der am Duke University Medical Center im nordamerikanischen Durham durchgeführten Studie war zu prüfen, ob die zusätzliche Gabe von Zonisamid die durch Diät und Lebensstilberatung erzielte Gewichtsreduktion erhöht. An der doppelblinden, Plazebo-kontrollierten und randomisierten Studie nahmen

225 adipöse Patienten teil, von denen 59,6% weiblich waren. Die Patienten waren zwischen 18 bis 65 Jahre alt; der Body-Mass-Index (BMI) lag zwischen 30 und 50 kg/m<sup>2</sup>, im Mittel 37,6 kg/m<sup>2</sup>. Zu den Ausschlusskriterien zählten unter anderem Diabetes mellitus, Nierensteine, schwere Depression, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Psychose, bipolare Störungen, Suizidgefahr und die Einnahme von Neuroleptika, Antidepressiva oder Zonisamid und anderen Antiepileptika.

Die Patienten erhielten Kapseln mit 100 mg Zonisamid oder Plazebo. Alle Patienten erhielten zunächst täglich eine Kapsel über einen Zeitraum von 15 Tagen, täglich zwei Kapseln vom 16. bis zum 30. Tag, täglich drei Kapseln vom 31. bis zum 45. Tag und schließlich täglich vier Kapseln bis zum Studienende nach einem Jahr. Jeweils 75 Patienten der Verumgruppe erhielten 200 mg oder 400 mg Zonisamid. Die übrigen Patienten (n=74) gehörten der Plazebo-Gruppe an.

In allen Gruppen erfolgten eine Ernährungs- und Lebensstilberatung sowie eine Lebens-

stilberatung. Die kalorienreduzierte Mischkost entsprach den Empfehlungen des US-Landwirtschaftsministeriums (Department of Agriculture, USDA). Der erforderliche Energiebedarf jedes Patienten wurde mithilfe der Mifflin-St.-Jeor-Formel (siehe **Kasten**) berechnet und die tägliche Energieaufnahme um 500 kcal reduziert. Alle Patienten erhielten Beratungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität und zur Bewältigung psychosozialer Probleme. Primärer Endpunkt war die absolute Änderung des Körpergewichts. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Anteile der Patienten, die mehr als 5 sowie mehr als 10% Gewichtsverlust erreichten, sowie die Änderungen von Taillenumfang, Blutdruck, Herzfrequenz, HbA<sub>1c</sub>-Wert sowie die des Glucose- und Lipidspiegels. Zu den Endpunkten in Bezug auf die Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung gehörten die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und Nebenwirkungen sowie signifikante Verschlechterungen der HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression)-Skala.

#### Studienergebnisse

218 Patienten (96,9%) konnten über den gesamten einjährigen Zeitraum der Studie beobachtet werden. Die Patienten, die 400 mg Zonisamid erhielten, verloren signifikant mehr Gewicht als die Patienten der Plazebo-Gruppe. Der mittlere Gewichtsverlust in der 400-mg-Zonisamid-Gruppe betrug 7,3 kg (95%-Konfidenzintervall [95%-