

Studien zur Wirksamkeit in der Indikation Major Depression lieferten allerdings inkonsistente Ergebnisse. Der Therapieeffekt scheint zwar dem von Placebo überlegen zu sein, eine Gleichwertigkeit zu medikamentösen Therapien ist bisher aber nicht gesichert. Eine dreiarmlige Nichtunterlegenheitsstudie gegen Escitalopram sollte diese Lücke schließen.

Methodik

Einbezogen in die monozentrische doppelblinde Studie waren Erwachsene mit einer unipolaren Depression mit einem Score von 17 und mehr Punkten auf der 17-Item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). Sie erhielten randomisiert über zehn Wochen

- eine tDCS und ein orales Placebo (t-DCS-Gruppe; n=94),
- eine Schein-tDCS und Escitalopram (Escitalopram-Gruppe; n=91) oder
- eine Schein-tDCS und ein Placebo (Placebo-Gruppe; n=60).

Die tDCS-Behandlung bestand aus einer 30-minütigen 2-mA-Stimulation des linken und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, einem wichtigen Zielgebiet für die Stimmungsregulation. Die ersten 15 Sitzungen fanden täglich außer am Wochenende statt, weitere sieben Sitzungen erfolgten dann in wöchentlichem Abstand. Escitalopram wurde über drei Wochen als 10-mg- und dann als 20-mg-Dosis gegeben.

Primäres Studienziel war die Score-Veränderung in der HDRS-17 zwischen Studienbeginn und nach zehn Wochen. Die Nichtunterlegenheit der tDCS vs. Escitalopram wurde definiert durch die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die Differenz des Score-Abfalls zwischen Behandlungsbeginn und -ende, die mindestens 50% der Score-Differenz des Vergleichs Placebo vs. Escitalopram betragen sollte.

Ergebnisse

Der durchschnittliche HDRS-17-Score lag zu Beginn bei 21,7 bis 22,7 Punkten. Er fiel in der Escitalopram-Gruppe um 11,3 ($\pm 6,5$), in der tDCS-Gruppe um 9,0 ($\pm 6,5$) und in der Placebo-Gruppe um 5,8 ($\pm 7,9$) Punkte. Die untere

Grenze des Konfidenzintervalls für die Differenz des Score-Abfalls tDCS vs. Escitalopram (Differenz $-2,3$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-4,3$ bis $-0,4$; $p=0,69$) war geringer als die Nichtunterlegenheitsgrenze von $-2,75$ (50% der Abnahme unter Placebo minus Escitalopram). Eine Nichtunterlegenheit konnte damit nicht belegt werden.

Escitalopram und tDCS waren beide Placebo überlegen: Die Differenz vs. Placebo betrug in der Escitalopram-Gruppe 5,5 Punkte (95%-KI 3,1–7,8; $p<0,001$) und in der tDCS-Gruppe 3,2 Punkte (95%-KI 0,7–5,5; $p=0,01$). Die Patienten der tDCS-Gruppe zeigten häufiger Hautrötungen, Tinnitus und Nervosität als die Patienten der beiden anderen Gruppen, außerdem entwickelten zwei Patienten der tDCS-Gruppe erstmalig eine Manie. Patienten unter Escitalopram klagten häufiger über Schläfrigkeit und Obstipation.

Fazit der Autoren

Bei Patienten mit einer mäßigen bis schweren Major Depression erreichte eine tDCS nicht die präspezifizierte Grenze für die Nichtunterlegenheit gegenüber Escitalopram. Außerdem ergaben sich unter der Elektrophotherapie häufiger Nebenwirkungen wie Nervosität und Tinnitus und Lokalreaktionen, zwei Patienten entwickelten eine Manie. Allerdings war die transkranielle Gleichstromstimulation Placebo überlegen. Damit werden die Ergebnisse vorangegangener Studien reproduziert, die der tDCS ebenfalls eine schwächere Wirksamkeit im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung attestiert hatten.

Quelle

Brunoni AR, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523–33.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Major Depression mit belastenden Angstsymptomen

Brexpiprazol als Zusatztherapie verringert die depressive Symptomatik

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien hatten depressive Patienten, die auf eine achtwöchige antidepressive Behandlung nicht oder unzureichend ansprachen, zusätzlich Brexpiprazol oder Placebo erhalten. Gemessen an der Veränderung des Scores der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 6) kam es mit Tagesdosen von 2 und 3 mg Brexpiprazol zu einer Besserung. In einer Post-hoc-Analyse wurden nun insbesondere die Patienten betrachtet, die nach Kriterien des DSM-5 durch Angstsymptome belastet waren. Im Vergleich zu Placebo führte die zusätzliche Behandlung mit Brexpiprazol zu signifikanten Verbesserungen. Häufigste unerwünschte Wirkung war das dosisabhängige Auftreten von Akathisie.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Angstsymptome verschlechtern die Prognose depressiver Patienten indem sie die Besserung und Remission bei einer Behandlung verzögern und die Erfolgsraten senken. Diese zusätzliche Verschlechterung der Lebensqualität durch Angst hat die Autoren des aktuellen Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders (DSM-5) bewogen, eine Zusatzkodierung für ängstlichen Leidensdruck einzuführen. Danach liegt eine solche Spezifikation vor, wenn wenigstens zwei der folgenden fünf Merkmale die meiste Zeit über vorliegen: innere Anspannung, Ruhelosigkeit, Sorgenbedingte Konzentrationsstörungen,

Erwartung schrecklicher Ereignisse und Furcht vor Kontrollverlust.

Studien mit Aripiprazol und Quetiapin haben gezeigt, dass eine Augmentation mit einem Antipsychotikum eine wirksame Behandlungsstrategie bei Depression mit Angstsymptomen ist. Die Autoren der vorliegenden Arbeit haben nun eine Post-hoc-Analyse zweier doppelblinder Placebo-kontrollierter Phase-III-Studien mit ähnlichem Design durchgeführt, in denen eine antidepressive Behandlung mit Brexpiprazol augmentiert wurde. Die Substanz wurde 2015 in den USA zur Behandlung der Schizophrenie und als Zusatztherapie bei einer Depression zugelassen. Die europäische Zulassung wurde im Frühjahr 2017 beantragt. Brexpiprazol ist ein partieller Agonist des Serotonin-5-HT_{1A}- und des Dopamin-D₂-Rezeptors. Die intrinsische Aktivität am D₂-Rezeptor ist geringer und die antagonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor größer als die von Aripiprazol. Das könnte zu einem verringerten Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Akathisie, Insomnie, Unruhe und Übelkeit führen. Ziel der vorliegenden Post-hoc-Analyse war die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brexpiprazol im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie einer antidepressiven Behandlung von Patienten mit und ohne belastende Angstsymptome nach DSM-5.

Methoden

Beide zugrunde liegenden Studien waren in drei Abschnitte gegliedert: eine Screening-Phase (7 bis 28 Tage), eine einfach blinde prospektive Phase (8 Wochen) und eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase (6 Wochen). Die Diagnose wurde nach den Kriterien des DSM-IV-TR gestellt. eingeschlossen wurden Patienten mit einer einzelnen oder rezidivierenden Episode einer Major Depression ohne psychotische Merkmale von einer Mindstdauer von acht Wochen. In der prospektiven Phase erfolgte die Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederauf-

nahemehmer (Duloxetin, Venlafaxin). Die Patienten waren geeignet für den Einschluss in die Doppelblindphase, wenn sie in der prospektiven Behandlungsphase eine inadäquate Response zeigten: HAMD-17-Gesamtscore ≥ 14 , $< 50\%$ Reduktion des HAMD-17-Gesamtscores, eine Reduktion des MADRS-Scores von $< 50\%$ zwischen Start der prospektiven Phase und jeder Visite sowie einen Score von ≥ 3 auf der Clinical Global Impression Scale, Teil Verbesserung (CGI-I).

Randomisiert erhielten die Patienten jeweils zusätzlich zum bestehenden Antidepressivum

- in der ersten Studie täglich 2 mg Brexpiprazol oder Placebo (1 : 1) und
- in der zweiten Studie täglich 1 mg oder 3 mg Brexpiprazol oder Placebo (1 : 1 : 1).

Die Beurteilung der Wirksamkeit wurde mithilfe folgender Skalen vorgenommen: MADRS, Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report (IDS-SR), Sheehan Disability Scale (SDS) und HAMD-17.

Da in den Studien die Spezifikationsmerkmale für den Leidensdruck durch Angstsymptome nach DSM-5 nicht beurteilt wurden, verwendeten die Autoren der Post-hoc-Analyse zur Identifizierung dieser Patienten entsprechende Items in den Ratingskalen:

- für innere Anspannung nach DSM-5: MADRS-Item 3 (innere Anspannung) ≥ 3
- für Ruhelosigkeit: IDS, Item 24 (Gefühl der Ruhelosigkeit) ≥ 2
- für Konzentrationsstörung wegen Sorgen: MADRS-Item 6 (Konzentrationsstörungen) ≥ 3
- für Erwartung schrecklicher Ereignisse: HAMD-17, Item 10 (psychische Angst) ≥ 3

Für das Merkmal Furcht vor Kontrollverlust wurde kein Item gefunden. So wurde festgelegt, dass Patienten unter Angstsymptomen litten, wenn zwei von vier DSM-5-Merkmalen vorlagen (statt 2 von 5).

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden unter anderem unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert.

Ergebnisse

In beiden Studien zusammen wurden 989 Patienten randomisiert. Bei 550 Patienten trafen die DSM-5-Kriterien für einen Leidensdruck durch Angstsymptome zu. Bei Einschluss waren diese stärker erkrankt als diejenigen ohne Belastung durch Angstsymptome, zu erkennen an einem höheren Gesamtscore auf der MADRS-, HAMD-17-, SDS- und IDS-SR-Scale.

Wirksamkeit: Bei Patienten mit Leidensdruck durch Angstsymptome verbesserte sich die Depression durch zusätzliche Gabe von 2 mg und 3 mg Brexpiprazol signifikant stärker als unter Placebo ($p=0,0023$, bzw. $p=0,0027$; **Abb. 1**).

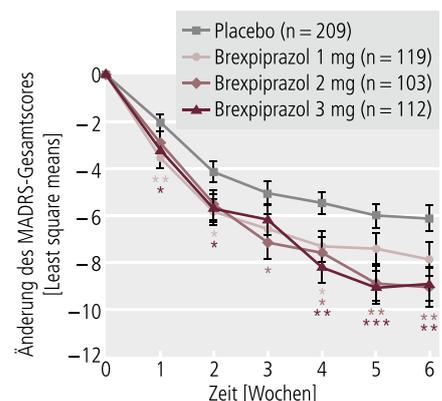


Abb. 1. Mittlere Änderung des Gesamtscores der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) bei Patienten mit therapieresistenter Depression und Leidensdruck durch Angstsymptome. Alle Patienten erhielten auch ein Antidepressivum. Mittelwerte mit Standardabweichungen; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$ (vs. Placebo) [nach McIntyre et al., 2016]**

Auch bei Patienten ohne diesen Leidensdruck besserten sich die Symptome im Vergleich zu Placebo mit zusätzlichem Brexpiprazol signifikant (1 mg: $p=0,0093$; 3 mg: $p=0,0131$).

Die jeweiligen MADRS-Items, insbesondere die Schlüsselsymptome wie offensichtliche und berichtete Traurigkeit, innere Anspannung und Unfähigkeit zu fühlen, verbesserten sich bei Patienten mit Angst-Stress unter zusätzlichem Brexpiprazol mehr als unter zusätzlichem Placebo. Auch bei unbelasteten Patienten verbesserten sich die meisten MADRS-Items. Keine Unterschiede

zeigten sich bei durch Sorgen bedingten Konzentrationsstörungen und den übrigen Angstmarkern nach DSM-5.

Verträglichkeit: Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 5\%$ und doppelt so hoch wie unter Placebo) waren bei Patienten mit Angstbelastung Akathisie, Gewichtszunahme und Somnolenz, bei Patienten ohne Belastung Akathisie und Gewichtszunahme. Die Häufigkeit des Auftretens von Akathisie war dosisabhängig und unterschied sich bei den beiden Patientengruppen nicht (3,4 bis 12,9% der Patienten). Eine Zunahme des Gewichts um $\geq 7\%$ vom Einschluss bis Endpunkt wurde bei 4,8% der Patienten mit Angstbelastung und 3,4% der Patienten ohne Belastung gefunden. Die Autoren sehen die Ergebnisse ihrer Auswertung als empirische Basis für weitere Untersuchung bei Patienten, die die DSM-5-Kriterien für eine Belastung durch Angstsymptome erfüllen.

Kommentar

Die beiden früheren Studien belegen, dass bei schwer therapierbaren depressiven Patienten eine Verbesserung durch eine Zusatztherapie mit Brexpiprazol erreicht werden kann. Ähnliche Ergebnisse waren zuvor in Studien mit Aripiprazol und Quetiapin erzielt worden. Die vorliegende Post-hoc-Analyse zeigt darüber hinaus, dass bestimmte Patienten, die aufgrund einer zusätzlichen Belastung durch Angstsymptome nach DSM-5 schwerer erkrankt sind, von der Zusatzbehandlung mit Brexpiprazol ebenfalls profitieren. Allerdings verbessern sich nicht alle für die DSM-5-Spezifizierung definierten Angstsymptome. Vielmehr bessern sich depressive Symptome in den angstbelasteten und nicht belasteten Patienten ähnlich. Daraus kann man ableiten, dass Brexpiprazol eine antidepressive Behandlung generell wirksamer macht. Inwieweit Brexpiprazol sich aufgrund seines et-

was abweichenden pharmakologischen Profils durch eine bessere Verträglichkeit von Aripiprazol oder Quetiapin unterscheidet, kann nur nach einem direkten Vergleich beurteilt werden.

Quelle

McIntyre RS, et al. Brexpiprazole as adjunctive treatment of major depressive disorder with anxious distress: Results from a post-hoc analysis of two randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2016;201:116–23.

Literatur

1. Thase ME, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1232–40.
2. Thase ME, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1224–31.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Opioid-Substitution

Bessere Überlebensraten – aber Vorsicht bei Therapiebeginn

Opioid-Substitutionsprogramme mit Methadon und Buprenorphin reduzieren die Mortalität der Opioid-Abhängigen deutlich. Die Methadon-Substitution sollte aber in den ersten Wochen engmaschig überwacht werden, da hier vermehrt Todesfälle vorkommen können. Nach Absetzen der Substitution ist bei beiden Regimes mit einem Mortalitätsanstieg zu rechnen. Das ergab die Metaanalyse einer Reihe von Kohortenstudien.

Die Opioid-Substitution hilft Abhängigen bei der Wiederherstellung der physischen und mentalen Gesundheit. Die Mortalität der Abhängigen geht insgesamt zurück, allerdings scheinen Beginn und Abschluss der Behandlung vulnerable Phasen zu sein, so das Ergebnis mehrerer Studien. Ein systematisches Review mit Metaanalyse sollte jetzt einen Überblick über die Mortalität während und nach der Substitution geben.

Methodik und Ergebnisse

In die Metaanalyse wurden prospektive und retrospektive Kohortenstudien zur Substitutionstherapie mit Methadon

und Buprenorphin bei Opioid-Abhängigkeit einbezogen. Nach Einschätzung von Studienqualität und Extraktion der Einzeldaten wurde die Mortalität während und nach Abschluss der Behandlung in einem bivariaten Random-Effekt-Metaanalyse-Modell überprüft. Die Vorauswahl ergab zur Methadon-Substitution 16 Veröffentlichungen aus den Jahren 1974 bis 2016 und zu Buprenorphin drei Veröffentlichungen aus den Jahren 2010 bis 2015. In den Studien wurden insgesamt 122 885 Personen mit einer Methadon-Substitution über 1,3 bis 13,9 Jahre sowie 15 831 Personen mit Buprenorphin-Substitution

über 1,1 bis 4,5 Jahre nachverfolgt. Die gepoolte *Gesamt mortalitätsrate* betrug während der Methadon-Substitution 11,3 pro 1000 Personenjahre und nach Beendigung der Substitution 36,1/1000 Personenjahre (Quotient nach/während der Substitution 3,20; 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,65–3,86). Die entsprechenden Werte für die Buprenorphin-Substitution waren 4,3/1000 und 9,5/1000 Personenjahre (2,20; 95%-KI 1,34–3,61). In einer Trendanalyse zeigte sich bei Beginn der Methadon-Substitution ein deutlicher Abfall der Gesamt mortalität von der ersten bis zur vierten Woche. Im weiteren Verlauf blieben die Werte konstant; nach Absetzen der Substitution stieg die Mortalität in den ersten zwei Wochen an, ging dann aber wieder zurück. Die entsprechenden Daten unter Buprenorphin waren statistisch nicht in vergleichbarem Maße aussagekräftig, die Mortalitätsraten blieben in dieser Gruppe von Beginn an niedrig, um dann aber nach Therapieende ebenfalls wieder anzusteigen. Die *Mortalität infolge einer Überdosis* betrug bei Methadon 2,6/1000 Perso-