

gut wirksam, erhöhen aber die Gefahr von Stürzen und Autounfällen und können die Kognition weiter verschlechtern. Eine Alternative stellen die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) dar, die bei jüngeren GAS-Patienten gute Erfolge zeigen, bisher bei Älteren mit einer GAS allerdings kaum untersucht sind.

Methodik und Ergebnisse

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 177 GAS-Patienten über 60 Jahre über 12 Wochen Escitalopram (n=85) oder Plazebo (n=92). Die Behandlung begann mit 10 mg/Tag. Bei unzureichender Wirkung konnte die Dosis nach vier Wochen auf 20 mg/Tag erhöht werden; davon machten 77% bzw. 80% der Patienten Gebrauch. Primärer Endpunkt war das Ansprechen, definiert als CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement)-Skalenwert 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert).

In der primären Analyse, bei der die Daten von Studienabbrechern zum Zeitpunkt des Drop-outs zensiert wurden, ergab sich eine durchschnittliche kumulative Ansprechrate auf Escitalopram von 69% vs. 51% unter Plazebo ($p=0,03$). In der konservativen Intention-to-treat-Analyse zeigte sich allerdings kein Unterschied mehr in der durchschnittlichen kumulativen Ansprechrate (57% vs. 45%, $p=0,11$).

Eine stärkere Verbesserung als mit Plazebo erzielten die mit Escitalopram behandelten Patienten bei den Parametern Angstsymptome und Rollenfunktion (Clinical Global Impressions-Improvement-Scale: Effektgröße 0,93, $p<0,001$; Penn State Worry Questionnaire: 0,30, $p=0,01$; Einschränkung von Aktivitäten: 0,32, $p=0,04$; rollenspezifische emotionale Verschlechterung und soziale Funktionsfähigkeit: 0,96, $p=0,04$). Unterschiede in der Ansprechrate zeigten sich erst in den Wochen 5 bis 8.

Häufige Nebenwirkungen von Escitalopram, deren Inzidenzen signifikant über denen von Plazebo lagen, waren Fatigue oder Somnolenz (35 Patienten [41,1%]), Schlafstörungen (12 [14,1%]) und Harnwegsbeschwerden (8 [9,4%]). Patienten mit einem hohen Blutdruck oder einer

hohen Herzfrequenz hatten einen größeren Abfall der entsprechenden Werte im Vergleich zu den Patienten unter Plazebo. Bei Patienten mit normalem Blutdruck und normaler Herzfrequenz blieben die Werte unter Escitalopram-Therapie aber konstant, Hypotensionen wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassung und Diskussion

Ältere Patienten mit einer generalisierbaren Angststörung sprechen auf eine Behandlung mit dem SSRI Escitalopram an, vor allem die Angstsymptomatik und die Rollenfunktion bessern sich im Vergleich zu Plazebo. Allerdings hatten die Patienten unter Verum auch eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen wie Fatigue oder Somnolenz.

Eine deutlich bessere Wirksamkeit des SSRI im Vergleich zu Plazebo war erst nach mehr als vier Wochen Behandlung zu erkennen, nachdem bei vielen Patienten die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht

worden war. Eine Tagesdosis von 10 mg Escitalopram ist für die meisten älteren Menschen wohl zu gering. Das Ergebnis deckt sich außerdem mit Beobachtungen, dass bei depressiven älteren Patienten eine komorbide Angststörung das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie hinauszögern kann. Weiterhin ist eine SSRI-Monotherapie bei vielen Senioren nicht ausreichend wirksam. Augmentation, Medikamentenswitch oder zusätzliche nichtpharmakologische Interventionen können das Behandlungsergebnis möglicherweise noch verbessern. Aber auch an eine Non-Compliance als Ursache für ein mangelhaftes Ansprechen sollte gedacht werden.

Quelle

Lenze EJ, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder. A randomized controlled trial. JAMA 2009;301:295–303.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Akutbehandlung der Depression

Quetiapin wirkt in der Monotherapie

Das Antipsychotikum Quetiapin ist in Deutschland auch zur Akutbehandlung manischer und depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung zugelassen. In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit einer Major Depression 6 Wochen doppelblind mit zwei festen Dosen von Quetiapin-Retardtabletten, mit Duloxetin oder Plazebo behandelt. Beide Dosen von Quetiapin (150 mg/d und 300 mg/d) waren der Plazebo-Behandlung signifikant überlegen und ebenso wirksam wie Duloxetin. Signifikante Unterschiede zu Plazebo traten unter Quetiapin bereits nach einer Woche auf.

Neuere (atypische) Antipsychotika zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurden in doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien bisher nur als Augmentation einer Antidepressiva-Therapie untersucht. Dies ist die erste größere Doppelblindstudie, in der Patienten mit einer Major Depression (MD) mit einem Antipsychotikum in Monotherapie behandelt wurden.

Quetiapin beeinflusst mehrere Neurotransmittersysteme. Die Substanz ist unter anderem ein moderater Antagonist von Dopamin- D_2 - und Serotonin-

5-HT_{2A}-Rezeptoren. Der Hauptmetabolit Norquetiapin hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme. Insbesondere die Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren und des Noradrenalintransporters könnte zur antidepressiven Wirksamkeit von Quetiapin beitragen.

Studiendesign

Primäres Ziel der vorliegenden doppelblinden 4-armigen Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Quetiapin-Dosen (Quetiapin-Retardtabletten; Seroquel®

Prolong) mit Plazebo. Ein Duloxetin-Arm diente als Kontrolle des Studiendesigns.

Insgesamt wurden 612 ambulante Patienten (18–65 Jahre) mit einer Episode einer MD (erstmalig oder rezidivierend) eingeschlossen. Sie erhielten 150 mg/d Quetiapin (n=152), 300 mg/d Quetiapin (n=152), 60 mg/d Duloxetin (n=151) oder Plazebo (n=157).

Die Studie wurde von April 2006 bis Mai 2007 in 38 Zentren der Vereinigten Staaten durchgeführt. Sie bestand aus der Screening-Phase, der 6-wöchigen Behandlungsphase und der 2-wöchigen Follow-up-Phase. Klinische Beurteilungen wurden bei Einschluss und nach 1, 2, 4 und 6 Wochen vorgenommen.

Einschlusskriterien waren unter anderem:

- Diagnose einer MD nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage (DSM-IV),
- Score von ≥ 22 auf der Hamilton Rating Scale for Depression, 17-Item-Version (HAMD-17)
- Score von ≥ 2 im Item 2 der HAMD-17 (depressive Stimmung)

Ausschlusskriterien waren unter anderem:

- Andere psychische Erkrankungen in den letzten 6 Monaten
- Psychotische Merkmale in der jetzigen Episode
- Akute Episode kürzer als 4 Wochen und/oder länger als 12 Monate
- Therapieresistente Depression

Die Studienmedikation wurde einmal täglich eingenommen. Die Quetiapin-Behandlung wurde in beiden Armen mit 150 mg/d begonnen. In der 300-mg-Gruppe wurde die Dosis nach 3 Tagen auf die Zieldosis erhöht. Die Duloxetin-Behandlung wurde mit 60 mg/d begonnen.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war die mittlere Änderung des MADRS-Scores vom Einschluss bis zum Endpunkt. Weitere Wirksamkeitsuntersuchungen waren unter anderem:

- MADRS-Score an den Beurteilungsbesuchen (Wochen 1, 2, 4 und 6)
- MADRS-Responder ($\geq 50\%$ Reduktion des Scores bei Einschluss)
- MADRS-Remitter (Gesamtscore ≤ 8)
- Verbesserungen auf der Clinical Global Impression Scale, Teile Verbesserung (CGI-I) und Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)
- Beurteilung der Schlafqualität

Ergebnisse

Der Anteil der Patienten, der die 6-wöchige Behandlung abschloss, lag zwischen 65,8% (150 mg/d Quetiapin) und 79% (Plazebo).

Nach Woche 6 war der mittlere MADRS-Gesamtscore im Vergleich zu Plazebo unter beiden Quetiapin-Dosen und unter Duloxetin signifikant reduziert (**Abb. 1**). Verglichen mit Plazebo trat eine signifikante Abnahme des Scores unter beiden Quetiapin-Dosen – nicht aber

unter Duloxetin – bereits nach der ersten Behandlungswoche auf.

Die Unterschiede zu Plazebo betragen am Endpunkt der Studie für Quetiapin 3,63 (150 mg/d) und 4,11 Punkte (300 mg/d).

Auch der HAMD-Gesamtscore war nach Woche 6 in den Gruppen mit aktiver Behandlung gegenüber Plazebo signifikant verbessert. Die Differenzen zu Plazebo betragen für Quetiapin 2,86 (150 mg/d) und 3,76 Punkte (300 mg/d).

Der Anteil der MADRS-Responder war unter beiden Quetiapin-Dosen (54,4% bzw. 55,1%) und unter Duloxetin (49,6%) signifikant höher als unter Plazebo (36,2%).

Die Remissionsraten waren unter 300 mg/d Quetiapin (32,0%) und Duloxetin (31,9%) signifikant höher als unter der Plazebo-Behandlung (20,4%).

Unter 150 mg/d Quetiapin (26,5%) war die Differenz nicht signifikant.

Signifikante Verbesserungen unter den drei aktiven Behandlungen gegenüber Plazebo traten auch im CGI-I und CGI-S auf.

Die Schlafqualität war nur in den Quetiapin-Gruppen signifikant verbessert.

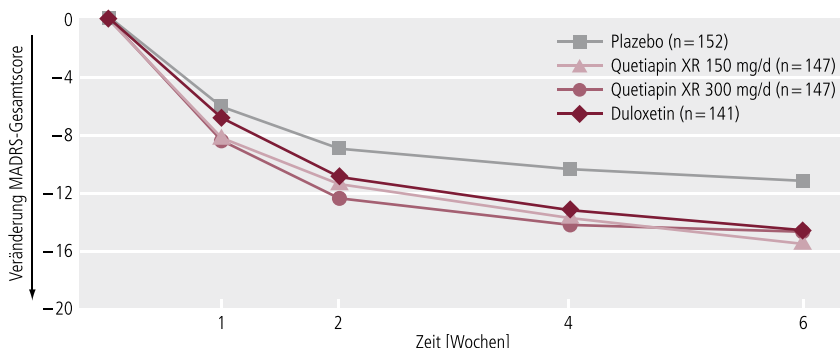
Verträglichkeit. Die häufigsten unerwünschten Ereignissen unter Quetiapin waren Mundtrockenheit, Sedierung und Somnolenz (24,3–38,8%). Unter Duloxetin waren es Übelkeit (36,2%) und Insomnie (14,8%).

Einen vorzeitigen Abbruch der Studie wegen unerwünschter Ereignisse gab es bei 19,7% (150 mg/d Quetiapin), 15,2% (300 mg/d Quetiapin), 13,1% (Duloxetin) und 4,5% der Patienten (Plazebo).

Unerwünschte Ereignisse, die mit extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) in Verbindung gebracht wurden, traten unter Quetiapin bei 4,6% bzw. 5,3% (150 mg/d bzw. 300 mg/d) und unter Duloxetin bei 8,1% der Patienten auf. Unter Plazebo berichteten 3,2% der Patienten Ereignisse wie Akathisie, Dyskinesie, Tremor, Unruhe oder psychomotorische Hyperaktivität.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet.

Nach Ansicht der Autoren zeigt diese Studie, dass Quetiapin in der Kurz-



p-Wert vs. Plazebo				
Quetiapin XR 150 mg/d	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Quetiapin XR 300 mg/d	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Duloxetin	0,301	<0,05	<0,01	<0,01

Abb. 1. Abnahme des mittleren MADRS-Scores nach Einschluss bis zum Ende der Therapie bzw. Woche 6 (LOCF-Auswertung) unter Quetiapin (150 bzw. 300 mg/d), Duloxetin (60 mg/d) und Plazebo

zeitbehandlung von Episoden einer MD wirksam und gut verträglich ist.

Kommentar

In der vorliegenden Kurzzeitstudie hat sich Quetiapin als mögliche alternative Therapie zu den etablierten Antidepressiva ausgewiesen. Das zeigt nicht nur der Vergleich mit Duloxetin, auch wenn dieser Vergleich in der Studie nicht geplant war. Quetiapin – insbesondere die Dosis von 300 mg – war ebenso wirksam wie das Antidepressivum, und es war zudem gut wirksam. Das zeigen die Unterschiede zu Plazebo

von 4,11 Punkten im MADRS-Score und von 3,76 Punkten im HAMD-Score. Das ist die Größenordnung der Effekte von Antidepressiva, die von der EMEA und der FDA zugelassen wurden. Auch die Verträglichkeit, beurteilt anhand der Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse, erscheint sowohl mit Duloxetin als auch mit anderen Antidepressiva in Studien mit ähnlichem Design vergleichbar. Besonders auffallend war die geringe Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen, sexueller Dysfunktionen (Plazebo-Niveau) und von Schlafstörungen.

Diese ersten Ergebnisse mit Quetiapin in diesem Anwendungsgebiet sind vielversprechend und man darf auf weitere Daten aus Akutstudien und auch aus Langzeitstudien gespannt sein.

Quelle

Cutler AJ, et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:526–39.

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

Schizophrenie

Häufigerer Einsatz von Clozapin in der Erstlinientherapie?

In einer finnischen Kohortenstudie (FIN11 study) wurde anhand der zwischen 1996 und 2006 erhobenen Daten von fast 67 000 Schizophrenie-Patienten der Einfluss verschiedener Antipsychotika auf die Sterblichkeit untersucht. Die Lebenserwartung der Patienten hatte während des Untersuchungszeitraums im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht abgenommen. Bei Patienten, die Antipsychotika eingenommen hatten, war die Sterblichkeit geringer als bei Patienten ohne medikamentöse Therapie. Allerdings war die Mortalität in hohem Maße davon anhängig, welches Medikament eingesetzt worden war: Von den sieben am häufigsten eingenommen Antipsychotika (Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol, Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) ging Clozapin mit dem niedrigsten Sterblichkeitsrisiko einher.

Hintergrund

Weltweit werden Millionen Patienten mit Antipsychotika behandelt. Wie die Langzeittherapie die Mortalität beeinflusst, war jedoch bislang nicht bekannt. Ein Bericht der National Association of State Mental Health Program Directors aus dem Jahr 2006 zeigte, dass Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen im Schnitt 25 Jahre früher sterben als die Normalbevölkerung, zu 30 bis 40 % bedingt durch Suizid und andere unnatürliche Todesursachen und zu ungefähr 60 % durch medizinische Ursachen wie kardiovaskuläre, pulmonale und infektiöse Erkrankungen. Der Unterschied in der Lebenserwartung zwischen Patienten mit Schizo-

phrenie und der Allgemeinbevölkerung hatte sich zwischen den 70er und den 90er Jahren vergrößert. Die kardiovaskuläre Mortalität nahm bei Schizophrenie-Patienten seit Mitte der 70er Jahre zu – den größten Anstieg gab es zwischen 1991 und 1995. Die Ursachen der erhöhten kardiovaskulären Mortalität sind vielfältig und schließen unter anderem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Raten an modifizierbaren Faktoren wie Rauchen und Übergewicht ein.

Da Antipsychotika der 2. Generation die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Gewichtszunahme, verminderte Glukosetoleranz, Störungen des Lipidstoffwechsels) fördern können,

existierte bislang die Befürchtung, dass die Einführung der atypischen Neuroleptika in den 1990er Jahren einen großen Anteil am Anstieg der Mortalität bei Schizophrenie hatte. In einer großen finnischen Kohortenstudie wurde nun der Einfluss verschiedener Antipsychotika auf die Sterblichkeit von Patienten mit Schizophrenie untersucht.

Studiendesign

Aus verschiedenen finnischen Registern wurden die zwischen 1996 und 2006 erfassten Daten von insgesamt 66 881 Patienten mit Schizophrenie analysiert (Gesamtbevölkerung: 5,2 Millionen). Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme einer Perphenazin-, Thioridazin-, Haloperidol-, Clozapin-, Olanzapin-, Risperidon- oder Quetiapin-Gruppe zugeteilt. In zwei weitere Gruppen wurden Patienten eingeordnet, die entweder mehrere oder seltener verordnete Antipsychotika eingenommen hatten.

Primäre Studienendpunkte waren

- Mortalität aufgrund aller Ursachen bei ambulant behandelten Patienten mit Schizophrenie während der gegenwärtigen und in Abhängigkeit von der langfristigen (kumulativen) Einnahme von Antipsychotika im Vergleich zu keiner Medikamenteneinnahme
- Mortalität aufgrund aller Ursachen bei ambulant behandelten Schizophrenie-Patienten in Abhängigkeit