

Referiert & kommentiert

einen Rebound- bzw. Entzugseffekt zurückzuführen sein, diskutieren die Autoren. In Analysen, unter anderem unter Einbeziehung der individuellen Esketamin-Dosierungsfrequenz, zeigte sich vielmehr, dass die Rückfälle offensichtlich besonders vulnerable Patienten betrafen, die Esketamin zum Responseerhalt in der Erhaltungsphase in der höheren Dosierungsfrequenz (einmal pro Woche) benötigten. Inwieweit die

schwer zu verblindenden Nebenwirkungen wie Sedierung und Dissoziation das Ergebnis beeinflusst haben, lässt sich allerdings schwer abschätzen.

Die Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Dysgeusie und Dissoziation waren bereits aus den Kurzzeitstudien bekannt, neue Unverträglichkeiten traten in der Langzeitgabe nicht auf. Damit ist ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis für Esketamin bei diesen sonst

schwer zu behandelnden Patienten auch in der Langzeitperspektive erkennbar, so die Autoren.

Quelle

Daly EJ, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse-prevention in patients with treatment-resistant depression. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2019; doi:10.1001/jamapsychiatry.

Depressionen bei Patienten mit Epilepsie



Behandlung mit Sertralin oder kognitiver Verhaltenstherapie?

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

In einer randomisierten Studie an 140 erwachsenen Patienten mit Epilepsie und einer komorbiden Depression wurde entweder der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin oder eine kognitive Verhaltenstherapie eingesetzt. Nach 16 Wochen war es unter beiden Therapien bei der Hälfte der Patienten zu einer signifikanten Besserung der Depression gekommen. Sertralin erhöhte nicht die Anfallsfrequenz.

Die Depression ist eine der häufigsten und wichtigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit einer Epilepsie. In vielen neurologischen Lehrbüchern ist zu lesen, dass eine Behandlung mit Antidepressiva mit dem Risiko einer Zunahme der Anfallsfrequenz assoziiert ist. Eine Warnung vor einer Zunahme epileptischer Anfälle unter der Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) findet sich auch in der Zulassung. Dieses Risiko kann aber umgangen werden, wenn eine nichtmedikamentöse Therapie der Depression erfolgt.

Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie (Tab. 1) aus den Vereinigten Staaten handelt es sich um eine randomisierte Studie an 140 erwachsenen Patienten mit einer

Epilepsie und einer gleichzeitig bestehenden Depression. Die Behandlung erfolgte entweder mit Sertralin oder mit einer kognitiven Verhaltenstherapie. Der primäre Endpunkt war eine Remission der Depression gemessen mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Sekundäre Endpunkte umfassten die Lebensqualität (Quality of life in epilepsy inventory-89), Nebenwirkungen der Behandlung, das Beck-Depressionsinventar und das MINI-Modul zum Suizidrisiko. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 40 Jahre. Bei 90 % der Studienteilnehmer war in der Vorgeschichte keine antidepressive Therapie erfolgt. Bei 55 % der Patienten lagen fokale Anfälle, bei 15 % generalisierte Anfälle vor. Die am häufigsten eingesetzten Antiepileptika waren Lamotrigin, Levetiracetam, Zo-

nisamid, Carbamazepin, Valproinsäure, Topiramid und Phenytoin. Die meisten Patienten erhielten ein oder zwei Antiepileptika. Die Initialdosis von Sertralin betrug 50 mg täglich und konnte bis zu 200 mg am Tag aufdosiert werden. Die Verhaltenstherapie erfolgte in wöchentlichen Sitzungen von einer Stunde Dauer.

Ergebnisse

Bezüglich des primären Endpunkts kam es bei 38 von 72 Patienten in der Sertralin-Gruppe entsprechend 52,8 % und bei 41 von 68 Patienten in der Verhaltenstherapiegruppe (60,3 %) zu einer Remission der Depression. Verglichen mit einer historischen Placebo-Gruppe ist dieser Therapieerfolg deutlich höher: Dort zeigte sich eine Besserungsrate von 34 %. In beiden Therapiegruppen kam

Tab. 1. Studiendesign [nach Gilliam et al. 2019]

Erkrankung	Epilepsie und Depression
Studientyp/ Design	Randomisiert, open Label
Patienten	140
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sertralin ■ Kognitive Verhaltenstherapie
Primärer Endpunkt	Remission der Depression gemessen mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
Sponsor	Columbia University
Studienregisternummer	NCT 00026637 (ClinicalTrials.gov)

es zu einer signifikanten Besserung der Lebensqualität. In keiner der Therapiegruppen kam es zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit. Die Schwere der Depression gemessen mit dem Beck-Depressionsinventar war in beiden Therapiegruppen nach 8 und 16 Wochen identisch. Erwartungsgemäß kam es unter Sertralin zu etwas mehr Nebenwirkungen wie Durchfall, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Übelkeit und Müdigkeit.

Zusammengefasst führt sowohl eine Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin als auch eine kognitive Verhaltenstherapie bei Patienten mit einer Epilepsie und einer komorbiden Depression zu einer signifikanten Besserung der Depression

und einer Remission bei über der Hälfte der Patienten. Eine Behandlung mit Sertralin erhöht nicht das Risiko einer Zunahme der Anfallshäufigkeit.

Kommentar

Depressionen sind eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit einer Epilepsie. Leider werden viele dieser Patienten nicht adäquat mit Antidepressiva behandelt, da die Angst besteht, dass es zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz kommen könnte. Die sehr gut geplante Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass diese Befürchtung unbegründet ist. Sowohl eine medikamentöse Therapie mit Sertralin als auch eine kognitive Verhaltenstherapie führten nach kurzer Zeit bei mehr als der Hälfte der Patienten

zu einer Remission der Depression. Wichtig ist daher, Depression bei Epilepsie-Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln. Ein Nachteil der hier durchgeführten Studie ist, dass es keine Placebo-Gruppe gab. Dies beruhte darauf, dass die zuständige Ethikkommission eine Placebo-Therapiegruppe für unethisch hielt. Daher musste der Vergleich zu Placebo mit einer historischen Kontrolle erfolgen.

Quelle

Gilliam FG, et al. A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol* 2019;86:552–60.

Antidepressiva



Schwache Wirksamkeit von SSRI bei leichter Depression – ein Artefakt?

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck
Mit einem Kommentar des Autors

Die herrschende Meinung, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionsgraden wenig bis gar nicht wirksam sind, ist möglicherweise nicht haltbar. Eine Metaanalyse auf Patientenebene von Studien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) legt nahe, dass Unterschiede außerhalb der depressiven Kernsymptomatik und Deckeneffekte zu der falschen Annahme geführt haben.

Kirsch et al. [1] zeigten in einer – auch in der Laienpresse – viel beachteten Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter Zulassungsstudien, dass Antidepressiva nur bei schwereren Depressionsgraden eine von Placebo unterschiedliche Wirkung aufweisen. Das führte zum Teil zu Aussagen wie, Antidepressiva seien nur Placebos, und verunsicherte viele Patienten, die Antidepressiva einnahmen, aber auch verordnende Kollegen. Eine breite Diskussion schloss sich hier an, in zahlrei-

chen Leitlinien wurde letztendlich die Aussage, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionsgraden nicht wirkten, übernommen.

Kirsch et al. stellten in ihrer Metaanalyse eine Beziehung her zwischen dem initialen Schweregrad (gemessen mit dem Summenwert der Hamilton-Depressionskala [HAMD]) und der Besserung im Therapieverlauf im Vergleich zu Placebo (ebenfalls mit dem Summenwert der HAMD gemessen). Die jetzt vorliegende Untersuchung näherte sich dieser

Fragestellung auf einem methodisch ungleich höheren Niveau: Eingeschlossen wurden hier alle auf Patientenebene erhobenen Daten der industriegesponserten, Placebo-kontrollierten Akutstudien, die mit Citalopram, Paroxetin oder Sertralin durchgeführt wurden und die 17-Item-HAMD als Effektivitätsparameter verwendeten. Diese Stichprobe umfasste 8262 Patienten aus 28 Studien. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Nicht-schwere Depression (HAMD-17-Summenscore ≤ 18), $n = 654$
- Schwere Depression (HAMD-17-Summenscore ≥ 27), $n = 1377$
- Mittelschwere Depression (HAMD-17-Summenscore zwischen 19 und 26), $n = 6231$

Die Effektivität wurde nicht nur mit dem HAMD-17-Summenscore ausgewertet, sondern auch mit einem Subscore aus sechs Items (HAMD-6), der die depressive Kernsymptomatik widerspiegelt (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Beeinträchtigung der Arbeit und Aktivitäten, psychomotorische Verlangsamung, psychische Angstsymptome, allgemeine körperliche Angstsymptome), sowie mit dem HAMD-Item 1 „depres-