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

Verträglichkeit: Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥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 ≥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 etwas 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 *Gesamtmortalitätsrate* 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 Gesamtmortalität 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-

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

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

nenjahre während und 12,7/1000 Personenjahre nach der Substitutionsbehandlung; der Nach-Während-Quotient war hier mit 4,80 (95%-KI 2,90–7,96) größer als bei der Gesamtmortalität. Bei Buprenorphin betrug die Mortalität infolge einer Überdosis während und nach der Substitutionsbehandlung 1,4/1000 bzw. 4,6/1000 Personenjahre.

Diskussion und Fazit der Autoren

Methadon- und Buprenorphin-Substitutionsprogramme reduzieren die Gesamtmortalität und die Mortalität aufgrund einer Überdosis deutlich. Nach Absetzen der Behandlung steigt die Sterblichkeit unter beiden Arzneistoffen wieder an – insgesamt ist das Mortalitätsrisiko während der Behandlung zu rund einem Drittel niedriger als zu Zeiten ohne Substitution.

Allerdings ist unter einer Methadon-Substitution die Sterblichkeit auch zu Behandlungsbeginn erhöht. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass Methadon ein voller Opioid-Agonist ist und es dadurch bei falscher Abschätzung der erforderlichen Substitutionsmenge oder durch illegalen Beikonsum zu tödlichen Zwischenfällen kommen kann. Zusätzlich fällt auch die lange Halbwertszeit von Methadon ins Gewicht. Buprenorphin ist dagegen ein partieller Opioid-Agonist mit einem Ceilingeffekt in Bezug auf die atemdepressive Wirkung. Der geringeren Mortalitätsrate steht allerdings ein nicht so stark ausgeprägter Substitutionseffekt unter Buprenorphin gegenüber.

Die Ergebnisse sollten nun überprüft und weitere Faktoren für die beobachtete therapiezyklusabhängige Änderung bei der Mortalität vor allem unter Methadon untersucht werden. Für den klinischen Alltag empfehlen die Autoren aber schon jetzt Vorsichtsmaßnahmen zu Beginn und am Ende der Substitutionstherapie. Dazu gehören die sorgfältige Erfassung der Opioid-Toleranz sowie die engmaschige Überwachung der ersten Behandlungswochen insbesondere bei einer Methadon-Substitution. Ein illegaler Beikonsum soll nach Möglichkeit verhindert werden. Gegebenenfalls ist es sinnvoll, für den Notfall an potenzielle Ersthelfer aus dem Lebensumfeld des Patienten Naloxon abzugeben und sie zu dessen Anwendung zu unterweisen. Auch ließe sich das Mortalitätsrisiko zu Beginn einer Methadon-Gabe durch eine Initialtherapie mit Buprenorphin verringern. Noch zu entwickelnde spezifische Überdosis-Präventionsprogramme könnten vielleicht auch das Mortalitätsrisiko nach dem Substitutionsausstieg verringern, schreiben die Autoren.

Quelle

Sordo L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ 2017;357:j1550; doi: 10.1136/bmj/j1550.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

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

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

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Asternweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Saußele
Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1.10.2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 138,– zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80; Ausland € 44,–), Einzelheft € 26,– (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart