

7 auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) und einem Manie-Score unter 10 auf der Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia – Change (SADS-C) durchgeführt. Danach wurde die Behandlung weitere sechs Monate fortgesetzt (Fortführungsphase). Die begleitend gegebenen Antidepressiva/Antipsychotika wurden nach zwei Monaten ausschleichend abgesetzt. In der Erhaltungsphase wurde versucht, die Patienten mit den Stimmungsstabilisatoren allein stabil zu halten. Die gesamte Behandlungsdauer war 2,5 Jahre.

Primäre Wirksamkeitskriterien waren die Zeit bis zum Suizid, die Zeit bis zum Suizidversuch und die Zeit bis zu einem Suizidereignis (Suizidversuch oder Krankenhauseinweisung bzw. Medikamentenwechsel wegen suizidaler Absichten). Die Instrumente zur Beurteilung der Psychopathologie waren neben der HAMD und der SADS-C außerdem die Global Assessment Scale. Zur Beurteilung der Suizidalität wurden die Beck Scale for Suicidal Ideation und das Columbia Suicide History Form herangezogen. Unter optimalen Bedingungen wurden die Patienten 4-mal in der Akutphase, einmal in der Fortführungs- und 6-mal in der Erhaltungsphase beurteilt.

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt wurde die Eignung von 646 Patienten geprüft, von denen 98 an der Studie teilnehmen konnten (Lithium: n=49; Valproinsäure: n=49). Bei Beginn der Studie waren 83 Patienten in einer depressiven und 15 in einer gemischten Episode. Der mittlere HAMD-Score war 34. In der Lithium-Gruppe beendeten 23 Patienten und in der Valproinsäure-Gruppe 25 Patienten die Studie vorzeitig. In die Analyse wurde 46 Lithium- und 48 Valproinsäure-Patienten eingeschlossen.

Suizidprävention. Es gab keine Suizide in der Studie, jedoch 45 mit Suizidalität zusammenhängende Ereignisse bei 35 Patienten, 16 in der Lithium- und 19 in der Valproinsäure-Gruppe. Darunter waren 18 Suizidversuche durch 14 Patienten. Alle von ihnen waren Frauen, sechs in der Lithium- und acht

in der Valproinsäure-Gruppe. Die Intention-to-treat-Analyse zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Zeit bis zu einem Suizidereignis oder in der Zeit bis zu einem Suizidversuch. Es gab auch keinen Unterschied im Anteil der Patienten, der eine Remission erreichte.

Ernsthafte unerwünschte Ereignisse. Neben den Suizidereignissen wurden als ernsthafte unerwünschte Ereignisse noch Schwangerschaft (n=2) und Hautausschlag (n=1) gemeldet. Die Autoren weisen in ihrer Diskussion darauf hin, dass die Remissionsraten sehr niedrig waren und die mittlere Abnahme des HAMD-Scores nur 10 Punkte betrug, sodass in beiden Behandlungsgruppen ein sehr hohes Suizidrisiko während der gesamten Studie bestanden habe.

Depression

Unterschiedliche Effekte von Agomelatin und Escitalopram auf Schlafparameter

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden die Effekte von Agomelatin (25–50 mg/Tag) und Escitalopram (10–20 mg/Tag) auf polysomnographische Parameter von Patienten mit einer Major Depression über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen untersucht. Unter Agomelatin verkürzte sich die Schlaflatenz, während die Anzahl der Schlafzyklen und die Länge des Tiefschlafs erhalten blieben. Unter Escitalopram war die Schlaflatenz verlängert, die Anzahl der Schlafzyklen reduziert und der Tiefschlaf verkürzt. Die Agomelatin-Patienten fühlten sich morgens wacher und konnten klarer denken als die Escitalopram-Patienten. Die depressive Symptomatik, beurteilt mithilfe der Hamilton Depression Rating Scale, 17-Item-Version (HAMD-17), besserte sich in beiden Gruppen gleichermaßen.

Schlafstörungen treten bei Depression häufig auf und äußern sich in Einschlafstörungen und wiederholten intermittierenden Wachphasen. Charakteristisch ist zudem eine verringerte REM-Latenz und ein reduzierter Tiefschlaf („slow wave sleep“). Viele Antidepressiva, insbesondere *selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer* (SSRI), haben keine unmittelbar schlaf fördernde Wirkung und verbessern den Schlaf eher zeitlich verzögert über ihre antidepressive

Kommentar

Es gab häufiger Studien, die die erwarteten Ergebnisse nicht zeigen konnten. Die Ursachen für die fehlende Überlegenheit von Lithium in dieser Untersuchung sind schwer zu beurteilen. Eine mögliche Ursache könnte die geringe Gruppenstärke sein. Möglich ist aber auch, dass Lithium und Valproinsäure tatsächlich vergleichbar wirksam in der Prävention suizidaler Ereignisse sind.

Quelle

Oquendo MA, et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: A randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2011;168:1050–6.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

während die Stimulation der Melatoninrezeptoren den Schlaf und die zirkadiane Rhythmik beeinflusst.

In der vorliegenden Studie sollten in erster Linie die Effekte von Agomelatin auf Schlaf- und Wachparameter mit denen des SSRI Escitalopram bei depressiven Patienten verglichen werden. Sekundäres Studienziel war ein Vergleich der antidepressiven Wirksamkeit beider Substanzen.

Die Studie wurde von Mai 2007 bis Oktober 2008 in 24 Schlafzentren aus 8 Ländern (Australien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Österreich, Spanien und Taiwan) durchgeführt.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren mit der Diagnose einer Major Depression nach DSM-IV, ohne saisonales Muster, ohne psychotische oder katatone Merkmale und mit einem Score von wenigstens 22 auf der Hamilton Depression Rating Scale, 17-Item-Version (HAMD-17). Schlafstörungen mussten nicht vorliegen. Ausschlusskriterien waren unter anderen ein deutliches Suizidrisiko, Therapieresistenz, Elektrokrampftherapie während der gegenwärtigen Episode und Schlafentzug oder Lichttherapie während der letzten zwei Wochen vor dem Einschluss. Psychotrope Substanzen mussten abgesetzt und ausgewaschen werden. Schlafmittel waren nicht erlaubt. Schichtarbeiter oder Patienten, die kürzlich einen Langstreckenflug unternommen hatten, wurden nicht aufgenommen.

Die Patienten wurden nach einer 10-tägigen Run-in-Periode randomisiert auf die beiden Behandlungsarme verteilt und während der *ersten beiden Wochen* entweder mit 25 mg/Tag Agomelatin oder 10 mg/Tag Escitalopram behandelt. Danach konnte die Dosis in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 50 mg/Tag Agomelatin bzw. 20 mg/Tag Escitalopram gesteigert werden. Die Studienmedikation wurde verkapselt täglich gegen 20 Uhr eingenommen. Patienten, die nach *sechs Wochen* auf der Clinical Global

Impression Scale, Teil „Zustandsänderung“ (CGI-I), einen Score von 4 (Zustand unverändert) oder darüber (etwas schlechter bis sehr viel schlechter) aufwiesen, wurden nicht in die Verlängerungsphase aufgenommen.

Die Schwere der Depression wurde bei der Rekrutierung sowie bei Einschluss, dann alle zwei Wochen bis Woche 6 und danach alle vier Wochen bis Woche 24 mit dem HAMD-17 beurteilt.

Polysomnographische Aufzeichnungen wurden in der Run-in-Periode und in den Wochen 2, 6 und 24 durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- Schlaflatenz (Zeit vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschlafen)
- Gesamtschlafzeit (Zeit vom Einschlafen bis zum endgültigen Aufwachen abzüglich dazwischen liegender Wachzeiten)
- Schlaffeffizienz-Index (gesamte Schlafzeit/Zeit im Bett \times 100)
- REM-Latenz (Zeit vom Einschlafen bis zum ersten REM-Schlaf)
- Anzahl und Dauer der Schlafzyklen
- Tiefschlafzeit („slow wave sleep“)

Am Morgen nach der Polysomnographie wurden Vigilanztests vorgenommen (mittlere Reaktionszeit, Mittel der langsamsten Reaktionszeiten, Anzahl der Fehler). Weiterhin konnten die Patienten auf visuellen Analogskalen ihren Wachheitsgrad (schläfrig bis hellwach) und Funktionszustand (verwirrt bis klar denkend) beurteilen.

Die Sicherheit der Behandlung wurde anhand der berichteten unerwünschten Ereignisse, einiger Vitalparameter (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrokardiogramm) und von Laboruntersuchungen bewertet.

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt wurden 138 Patienten randomisiert (Agomelatin: n=71; Escitalopram: n=67). Innerhalb der ersten sechs Wochen brachen 9% der mit Agomelatin und 12% der mit Escitalopram behandelten Patienten die Therapie ab; wegen unerwünschter Ereignisse taten dies 3 bzw. 8% der Patienten. In die Verlängerungsphase der Studie gelangten 58 Patienten aus der Agome-

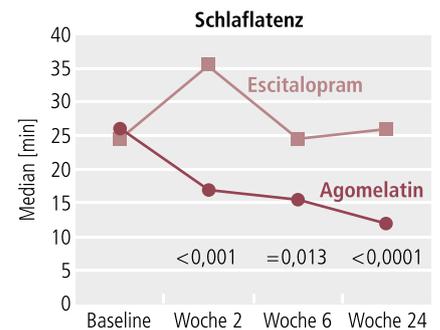


Abb. 1. Schlaflatenz nach 2, 6, und 24 Behandlungswochen

latin-Gruppe (81,7%) und 54 Patienten aus der Escitalopram-Gruppe (80,6%).

Wirksamkeit. Unter Agomelatin, nicht aber unter Escitalopram, verkürzte sich ab Woche 2 die *Schlaflatenz*. Die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen lag zu diesem Zeitpunkt bei 19 Minuten ($p < 0,001$) und blieb bis zum Studienende in Woche 24 signifikant (Abb. 1).

Die *Gesamtschlafzeit* war unter Agomelatin ab Woche 2 erhöht und unter Escitalopram verringert; die Differenz war jedoch ab Woche 6 nicht mehr statistisch signifikant. Ebenso war die *Schlaffeffizienz* in Woche 2 unter Agomelatin erhöht und unter Escitalopram erniedrigt ($p = 0,012$). Die *Anzahl der Schlafzyklen* blieb unter Agomelatin erhalten ($n = 4$) und war unter Escitalopram bis zum Studienende verringert (p -Wert für den Vergleich Agomelatin/Escitalopram in den Wochen 2, 6 und 24: jeweils $< 0,0001$). Verglichen mit Agomelatin hemmte Escitalopram den *REM-Schlaf* und verlängerte die *REM-Latenz* an allen drei Messpunkten signifikant ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$). Während unter Agomelatin die *Dauer des Tiefschlafs* erhalten blieb, war sie unter Escitalopram verkürzt; die Unterschiede waren allerdings nur in Woche 6 statistisch signifikant ($p = 0,023$).

In den Vigilanztests zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dagegen fühlten sich die Agomelatin-Patienten wacher (Woche 6 und 24: $p = 0,005$) und gedanklich klarer (Woche 3: $p = 0,003$) als bei Einschluss, während in der Escitalopram-Gruppe keine Änderungen berichtet wurden.

Die antidepressive Wirksamkeit beider Behandlungen war vergleichbar. Der mittlere HAMD-17-Gesamtscore, der bei Einschluss $26,1 \pm 2,3$ (Agomelatin) bzw. $26,0 \pm 2,9$ Punkte (Escitalopram) betrug, sank bis Woche 24 um $9,2 \pm 7,8$ bzw. um $9,8 \pm 7,6$ Punkte.

Verträglichkeit. Wenigstens ein unerwünschtes Ereignis berichteten 66,2% der Agomelatin-Patienten und 81,8% der Escitalopram-Patienten ($p=0,038$). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen waren Kopfschmerz (14,1 vs. 25,8%), Erkältung (11,3 vs. 16,7%) und Übelkeit (9,9 vs. 15,2%). Relevante Änderungen der Labor- und Vitalparameter traten in keiner der beiden Gruppen auf.

Diskussion

Die Autoren führen die unterschiedlichen Auswirkungen der beiden Antidepressiva auf Schlaf- und Wachparameter der Patienten auf die Unterschiede in den Wirkungsmechanismen zurück.

Kommentar

Die Autoren weisen darauf hin, dass die für eine Depression typischen EEG-Veränderungen bei diesem Patientenkollektiv nicht gefunden wurden. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass Schlafstörungen kein Selektionskriterium waren. Die Patienten hatten also insgesamt ein normales Schlafprofil, das – dafür spre-

chen die Daten – durch Escitalopram (und weniger durch Agomelatin) verändert wurde. Die Effekte von Agomelatin auf Schlafparameter sind in dieser Untersuchung schwer abzuschätzen, da eine Placebo-Kontrolle fehlt. Dasselbe gilt für die hier berichtete antidepressive Wirksamkeit beider Substanzen.

Quelle

Quera-Salva M-A, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252–62.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Dimethylfumarat (BG-12)

Orale Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Oral verabreichtes Dimethylfumarat reduzierte bei Patienten mit schubförmiger MS die Schubrate, das Ausmaß der Behinderungsprogression und die Zahl der Läsionen im Kernspintomogramm (MRT). Dies ergaben zwei Phase-III-Studien, die Ende September 2012 publiziert und deren Daten bei einem Satellitensymposium von Biogen Idec während des DGN-Kongresses 2012 in Hamburg vorgestellt wurden [1].

Dimethylfumarat (BG-12) ist ein oral applizierbares Fumarsäure-Derivat in magensaftresistenter Zubereitung. BG-12 und sein wichtigster Metabolit Monomethylfumarat aktivieren den Nrf2 (Nuclear factor E2-related)-Transkriptionsweg. Dieser ist für oxidative Stressreaktionen und die Immunhomöostase wichtig. Die Aktivierung des Nrf2-Stoffwechselwegs schützt Oligodendrozyten und Neuronen vor entzündlichen und metabolischen Schäden. Zusätzlich kann Dimethylfumarat die Entzündung verringern oder beseitigen, indem es die Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen hemmt. In zwei Phase-III-Studien wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von BG-12 bei Patienten mit schubförmiger („relapsing-remitting“) multipler Sklerose untersucht.

DEFINE-Studie

In der doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie DEFINE (Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting MS) erhielten 1234 Patienten mit schubförmiger MS randomisiert

- BG-12 zweimal täglich 240 mg (n=410),
- BG-12 dreimal täglich 240 mg (n=416) oder
- Placebo (n=408).

Die Patienten hatten in den vorangegangenen 12 Monaten im Mittel 1,3 Schübe gehabt. Etwa 40% der Patienten hatten schon einmal eine MS-spezifische Pharmakotherapie (meist ein Interferon) erhalten.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit erneutem Schub innerhalb von zwei Jahren gemäß Schätzung

aus der Kaplan-Meier-Analyse. Zu den weiteren Endpunkten gehörten die jährliche Schubrate, die Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung und MRT-Befunde.

In den beiden BG-12-Gruppen kam es mit 27 bzw. 26% bei signifikant weniger Patienten innerhalb von zwei Jahren zu einem Schub als in der Placebo-Gruppe mit 46% (Abb. 1). Das Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall) betrug

- bei zweimal täglicher Gabe (480 mg) 0,51 (0,40–0,66); $p < 0,001$,
- bei dreimal täglicher Gabe (720 mg) 0,50 (0,39–0,65); $p < 0,001$.

BG-12 reduzierte somit das Schubrisiko im Vergleich zu Placebo um 49% bzw. um 50%. In beiden Verum-Grup-

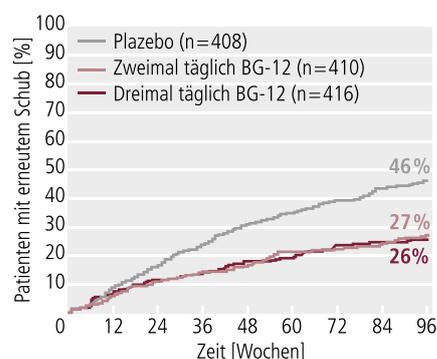


Abb. 1. Primärer Endpunkt der DEFINE-Studie: Die Schubrate wurde durch BG-12 im Vergleich zu Placebo signifikant verringert [nach 2]