

Patienten waren an einer Bipolar-I-Störung erkrankt. Die Patienten mussten wieder genesen und unter einer Monotherapie mit Lithium, VPA oder CBZ über wenigstens sechs Monate euthym sein. Die Therapie mit dem jeweiligen Stimmungsstabilisator wurde weitergeführt; als Beginn der prophylaktischen Phase galt der Zeitpunkt, zu dem der Patient sechs Monate unter der jeweiligen Therapie stabil war. Alle Patienten wurden dann bis zu einem Rezidiv oder dem Ende der Studie weiterverfolgt. Bei jeder Visite wurden Anzahl und Schweregrad der depressiven und manischen Symptome mithilfe der DSM-IV-Kriterien beurteilt.

Patienten: Insgesamt eigneten sich 225 Patienten für die Aufnahme in die vorliegende Analyse. Davon erhielten 98 Patienten Lithium (43,6%), 77 Patienten VPA (34,2%) und 50 Patienten CBZ (22,2%). 85 Patienten erhielten eine begleitende Psychotherapie. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 124 Monaten verfolgt.

Ergebnisse

Von den 225 Patienten hatten 103 einen Rückfall in eine manische oder depressive Episode (46%), 52 Patienten (23%) schieden aus der Studie aus und 70 (31%) verblieben in der Studie. Patienten, die Lithium einnahmen erlitten signifikant seltener ein Rezidiv als diejenigen, die CBZ oder VPA erhielten ($p=0,05$). Insgesamt erlitten 36 Patienten unter Lithium einen Rückfall (38%), verglichen mit 42 Patienten unter VPA (55%) und 25 unter CBZ (50%). Die mediane Zeit bis zum Eintritt eines Rückfalls betrug unter Lithium 81 Monate, unter VPA 36 und unter CBZ 42 Monate.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls war signifikant erhöht, wenn vor Aufnahme in die Studie eine gemischte Episode vorlag ($p<0,001$). Etwa 38% der Patienten mit einem Rückfall hatten zuvor eine gemischte Episode, während nur 10% der Patienten ohne Rückfall eine gemischte Episode hatten. Das Rückfallrisiko war unabhängig von Geschlecht, begleitender Psychotherapie oder Anzahl vorheriger Episoden. Wei-

terhin zeigte sich, dass Patienten unter Lithium vor Beginn der Beobachtungszeit, das heißt dem Beginn der Prophylaxe-Phase, weniger depressive Symptome hatten als Patienten unter CBZ ($p=0,001$) oder VPA ($p=0,086$). Auch waren die Symptome unter Lithium weniger schwer als unter CBZ ($p=0,001$) oder VPA ($p=0,076$).

Die Analyse zeigte weiterhin, dass Patienten mit einem Rückfall vor Beginn der Beobachtungszeit unabhängig vom jeweiligen Stimmungsstabilisierer schwerere depressive oder manische Symptome hatten ($p<0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls hing zudem signifikant von der Anzahl depressiver ($p=0,007$) und manischer Symptome ($p=0,02$) ab. Die Autoren betonen abschließend noch einmal die Überlegenheit von Lithium in dieser Studie, weisen aber darauf hin, dass der behandelnde Arzt vor der Auswahl eines Prophylaktikums die Langzeitnebenwirkung der infrage kommenden Medikamente abwägen sollte.

Kommentar

Die Studie wurde nicht randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt und ist insofern naturalistisch. Auch blieb den behandelnden Ärzten neben der Auswahl auch die Do-

sierung des eingesetzten Medikaments überlassen. Vermutlich wurden die verwendeten Dosierungen dokumentiert, aber in der vorliegenden Analyse nicht ausgewertet, sodass der interessierte Leser beispielsweise nicht erfährt, mit welchen Lithium-Serumspiegeln die schönen Ergebnisse in dieser Gruppe erreicht wurden. Auch berichten die Autoren nicht, nach welchen Kriterien die Patienten für den Einschluss in die vorliegende Analyse ausgewählt wurden. Unter diesen Aspekten erscheint das Ergebnis des Wirksamkeitsvergleichs weniger gut belegt. Aufschlussreicher und möglicherweise von größerer Bedeutung für die Beurteilung und Behandlung bipolarer Patienten ist hingegen die Analyse der Risikofaktoren für ein erneutes Rezidiv.

Quelle

Peselow ED, et al. Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:218–23.

Literatur

1. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012.

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

Mäßige bis schwere Major Depression

Transkranielle Gleichstromstimulation ist Escitalopram unterlegen

Patienten mit einer mäßigen bis schweren Major Depression profitieren von einer transkraniellen Gleichstromstimulation weniger stark als von einer Behandlung mit Escitalopram, so das Ergebnis einer monozentrischen Doppelblindstudie. Häufige Nebenwirkungen der Elektrotherapie sind neben Hautirritationen Nervosität und Tinnitus.

Außer der Psychotherapie gibt es kaum brauchbare nichtmedikamentöse Angebote für Patienten mit Major Depressionen. Bei den elektromagnetischen Verfahren hat sich vor allem die transkranielle Magnetstimulation (TMS) etabliert. Als TMS-Alternative steht die

transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct-current stimulation, tDCS) zur Verfügung. Die Methode ist kostengünstiger als die TMS und scheint relativ gut verträglich zu sein, Krämpfe wurden bisher nicht beschrieben. Die Ergebnisse erster klinischer

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

re 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,