

Major Depression

Keine Wirkungssteigerung durch Lisdexamfetamin

Bei Patienten mit Major Depression, die auf eine antidepressive Monotherapie nicht ausreichend reagierten, erwies sich eine Augmentation mit Lisdexamfetamin dimesilat im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf eine Verringerung der depressiven Symptome als nicht überlegen.

Zu den derzeit empfohlenen Behandlungsmethoden für *schwere depressive Störungen (Major Depression)* gehören in erster Linie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sowie die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Obwohl diese Wirkstoffe die depressiven Symptome effektiv reduzieren können, tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Major Depression unter einer antidepressiven Monotherapie oder einer Augmentation keine vollständige Remission ein. Bei einer Augmentation werden Substanzen als Kombinationspartner des Antidepressivums eingesetzt, die selbst nicht primär antidepressiv wirken. Trotz der relativ hohen partiellen Remissionsrate sind zur Augmentation bei Major Depression nur wenige Medikationen zugelassen.

Lisdexamfetamin dimesilat (LDX; *Elvanse*®), eine synthetisch hergestellte Substanz aus der Stoffgruppe der Amphetamine, ist in den USA und anderen Ländern zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren zugelassen, nur in den USA außerdem bei Erwachsenen mit einer moderaten bis schweren Binge-Eating-Störung. Kleinere Phase-II-Studien, in denen Lisdexamfetamin dimesilat zur Augmentation bei Patienten mit Major Depression eingesetzt wurde, die nicht ausreichend auf eine antidepressive Monotherapie ansprachen, lieferten Erfolg versprechende Ergebnisse.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden zwei Phase-III-Studien war es, an einem größeren Patientenkollektiv die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Lis-

dexamfetamin dimesilat zur Augmentation bei Patienten mit Major Depression zu untersuchen, bei denen eine antidepressive Standard-Monotherapie keine vollständige Remission erzielte. In beiden Studien wurden Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren (Männer und nicht schwangere Frauen) mit einer DSM-IV-TR-diagnostizierten Major Depression rekrutiert, die einen Gesamtausgangswert von ≥ 24 auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) aufwiesen.

Die beiden Studien wurden multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert und mit flexiblem Dosisdesign in Parallelgruppen durchgeführt. Mit Ausnahme von Unterschieden in einigen sekundären Studienendpunkten waren die beiden Studien identisch konzipiert und setzten sich aus folgenden vier Phasen zusammen:

- Screening-Periode von 1 bis 4 Wochen
- 8-wöchige antidepressive Einführungsphase (um prospektiv eine inadäquate Antwort auf die antidepressive Monotherapie zu bestätigen)
- 8-wöchige doppelblinde Behandlungsphase mit Lisdexamfetamin dimesilat oder Placebo (3 Wochen einer Dosisoptimierung, gefolgt von 5 Wochen mit konstanter Dosis)
- Nachbeobachtung von 7 bis 9 Tagen

Als Antidepressiva während der Einführungsphase wurden folgende Substanzen eingesetzt: ein SSRI (Escitalopram, 10 oder 20 mg), Sertralin (50–200 mg), ein SNRI (Venlafaxin mit verlängerter Freisetzung 37,5 bis 375 mg) oder Duloxetin (30 bis 120 mg). Bei den Probanden, die auf die antidepressive Monotherapie nicht ausreichend reagiert hatten, das heißt, nach acht Wochen noch einen MADRS-

Gesamtwert ≥ 18 und eine Reduktion des MADRS-Gesamtscores um weniger als 50% vom Ausgangswert aufwiesen, wurde die Behandlung randomisiert und doppelblind im Verhältnis 1:1 mit Lisdexamfetamin dimesilat (LDX) oder Placebo ergänzt. Die LDX-Dosis betrug zu Beginn (Woche 9) 30 mg/Tag und konnte in Woche 10 und 11 aufrechterhalten, auf 50 oder 70 mg erhöht oder auf 20 mg hinuntertitriert werden.

Studie 1 umfasste jeweils 201 Probanden unter Placebo und Lisdexamfetamin dimesilat, in Studie 2 wurden 213 Patienten mit Placebo und 211 mit Lisdexamfetamin dimesilat behandelt. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer in jedem Studienarm waren weiblich.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die Veränderung in der MADRS-Gesamtpunktzahl von Beginn der Augmentation bis zu Woche 16. Sicherheit und Verträglichkeit von Lisdexamfetamin dimesilat wurden anhand von Nebenwirkungen untersucht, die infolge der Therapie auftraten.

Studienergebnis

In beiden Studien wurden sowohl mit Placebo als auch mit Lisdexamfetamin dimesilat von Beginn der Augmentation bis zu Woche 16 Abnahmen in der MADRS-Gesamtpunktzahl beobachtet. Allerdings war der Behandlungsunterschied zwischen Placebo und Verum in der mittleren Veränderung im MADRS-Gesamtscore in diesem Beobachtungszeitraum in keiner der beiden Studien signifikant (beide $p < 0,05$). Dieses Ergebnis war unabhängig vom eingesetzten Standard-Antidepressivum sowie vom Geschlecht der Studienteilnehmer.

Therapiebedingte Nebenwirkungen traten unter Lisdexamfetamin dimesilat häufiger auf als unter Placebo. Die meisten waren allerdings von leichter bis mittlerer Intensität. Als einzige wirkstoffbezogene Nebenwirkung, die in beiden Studien bei mehr als 5% der Probanden aus der LDX-Gruppe und gleichzeitig mindestens doppelt so häufig wie in der Placebo-Gruppe auftrat, wurde Mundtrockenheit verzeichnet.

Fazit der Studienautoren

Bei den beiden vorliegenden Phase-III-Studien handelt es sich um die größten, die zum Thema Augmentation bei Major Depression durchgeführt wurden. Entgegen den Erwartungen war die Augmentation einer antidepressiven Medikation mit Lisdexamfetamin-dimesilat im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die nicht ausreichend auf die antidepressive Standardtherapie reagierten, nicht mit signifikant unter-

schiedlichen Reduktionen im MADRS-Gesamtscore verbunden.

Auch wenn in beiden Studien mit Lisdexamfetamin-dimesilat kein Rückgang der depressiven Symptome erzielt werden konnte, wollen die Studienautoren nicht ausschließen, dass diese stimulierende Augmentation in bestimmten Patientensubgruppen mit Major Depression, beispielsweise mit psychiatrischen Komorbiditäten, oder eine Augmentation mit einem anderen Wirkstoff

doch noch die gewünschten Ergebnisse liefert.

Quelle

Richards C, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Affect Disord* 2016;206:151–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.006>.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Schubförmige und primär progressive MS

B-Zell-gerichtete Antikörpertherapie als neue Option

Die wissenschaftliche Evidenz spricht dafür, dass CD20-positive B-Zellen an der Pathogenese der multiplen Sklerose (MS) beteiligt sind. Auf dem EAN- und demECTRIMS-Kongress 2016 wurden neue Daten zu dem humanisierten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab vorgestellt, für den in den USA und der EU die Zulassung zur Therapie der schubförmigen MS (RRMS) und primär progressiven MS (PPMS) eingereicht wurde.

Moderne Antikörpertherapien bilden heute ein wichtiges Standbein der Therapie der RRMS. Bei der PPMS hat sich die klinische Translation erfolgreicher RRMS-Therapien mit den unterschiedlichsten Therapieansätzen dagegen nicht als erfolgreich gezeigt. Letztlich geht es bei beiden Verlaufsformen auch darum, die bereits vor der Diagnose einer MS beginnenden hirn-atrophischen Prozesse therapeutisch so weit wie möglich zu verlangsamen [8]. Verstärkt in den Fokus gerückt ist dabei die Bedeutung der B-Lymphozyten als zentralem Teil der Immunantwort, insbesondere im Hinblick auf ihre Interaktion mit anderen Immunzellen wie den T-Lymphozyten.

Im Fokus: CD20-positive B-Zellen

Die auf dem EAN undECTRIMS vorgestellten Daten zu dem humanisierten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab zeigen, dass dieses Konzept auch klinisch tragfähig ist. Für Prof. Stephen Hauser, San Francisco, wäre Ocrelizumab nach erfolg-

ter Zulassung bei der schubförmigen MS (RRMS) eine interessante neue Option im Konzert der unterschiedlichen Wirkansätze und Applikationsformen (Abb. 1) [3, 9]. In den Phase-III-Studien OPERA I und II wurde der primäre Studienendpunkt – die jährliche Schubrate nach 96 Wochen – mit Ocre-

lizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a (IFN-β 1a) um 46% reduziert (p<0,0001). Die bestätigte Behinderungsprogression nach 12 und 24 Wochen verringerte sich im Vergleich zu IFN-β 1a signifikant um jeweils 40% (12 Wochen: p=0,0006; 24 Wochen: p=0,0025) [9]. Unter der Therapie mit Ocrelizumab wurde der Anteil NEDA-positiver Patienten (No evidence of disease activity) im Vergleich zu IFN-β 1a um 75% erhöht [2]. Die Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität korrespondierte mit den kernspintomographischen (MRT-) Befunden. Hier reduzierte Ocrelizumab die Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen im T1-MRT um 94% (OPERA I) bzw. 95% (OPERA II; jeweils p<0,0001) [4]. Der Hirnvolumenverlust war unter Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon

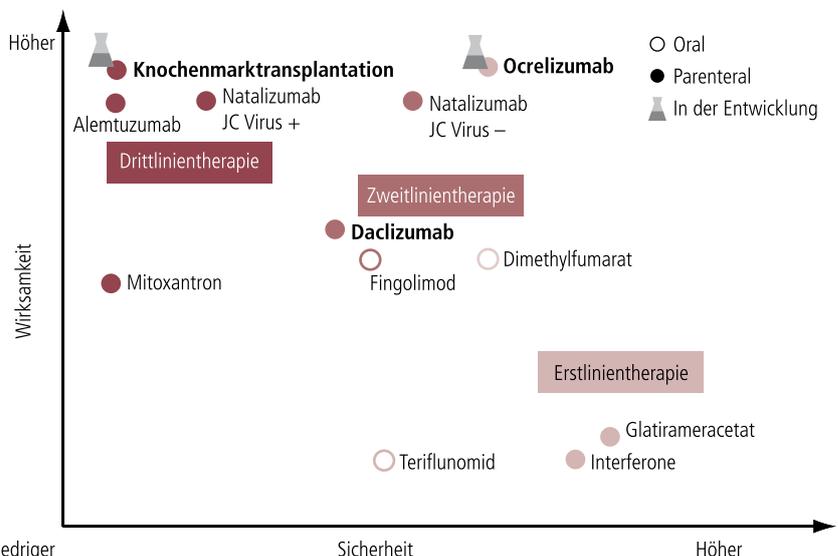


Abb. 1. Wirksamkeit und Sicherheit zugelassener und in der Entwicklung befindlicher Medikamente zur Therapie der schubförmigen MS (RRMS; mod. nach [3])

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

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