



Abb. 1. Die Änderung der mittleren HAM-D-Scores in beiden Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie ($p < 0,0001$) [Amsterdam et al. 2016]

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt wurden 129 Patienten eingeschlossen (Lithium-Gruppe: $n=64$, Venlafaxin-Gruppe: $n=65$). Das mittlere Alter war 42,9 Jahre, der mittlere HAM-D-Score lag bei $20,1 \pm 3,8$. Die mittlere maximale Venlafaxin-Dosis betrug 256,55 mg/Tag, der mittlere maximale Lithium-Serumspiegel 0,94 mmol/l.

Von den Venlafaxin-Patienten beendeten 15,4% die Studie vorzeitig, während in der Lithium-Gruppe 43,8% der Patienten die Behandlung abbrachen ($p=0,0004$).

Wirksamkeit. Bei 67,7% der Patienten der Venlafaxin-Gruppe und 34,4% der Lithium-Gruppe trafen die Kriterien für eine Response zu ($p=0,0002$). Die Remissionsrate in der Venlafaxin-Gruppe war 58,5%, in der Lithium-Gruppe 28,1% ($p=0,0007$). Im Vergleich zu Lithium führte Venlafaxin signifikant stärker zur Abnahme des HAM-D-Scores ($p < 0,0001$; **Abb. 1**) und auch alle anderen sekundären Wirksamkeitsparameter waren im Vergleich zu Lithium unter Venlafaxin signifikant verbessert.

Hypomane Symptome. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Änderungen der YMRS-Scores im Anteil der Patienten mit einem YMRS-Score von ≥ 8 und in der Häufigkeit und Dauer syndromaler und subsyndromaler Episoden. Weiterhin wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Änderungen des Blutdrucks und des Körpergewichts beobachtet.

Es gab in jeder Gruppe drei Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Unter Venlafaxin waren dies

Flush, Übelkeit, Sedierung, Agitation und Tachykardie, in der Lithium-Gruppe führten Nervosität, Kopfschmerz, Gewichtszunahme und Tremor zum Abbruch. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Nach Ansicht der Autoren zeigt die Studie eine im Vergleich zu Lithium signifikant größere Wirksamkeit von Venlafaxin bei gleicher Verträglichkeit und bestätigt damit die Ergebnisse der früheren offenen Studie.

Kommentar

Wegen der Gefahr eines Stimmungsumschwungs besteht eine weit verbreitete Zurückhaltung, Antidepressiva in Monotherapie zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen einzusetzen. In der Regel werden sie deshalb gemeinsam mit einem Stimmungsstabilisierer gegeben. Die vorliegende Studie spricht nun dafür, dass eine Monotherapie mit einem neueren Antidepressivum bei einer Bipolar-II-Störung verträglich und wirksam ist und es bei guter antidepressiven Wirksamkeit nicht zu mehr Switches in die Hypomanie kommt als unter dem Stimmungsstabilisierer Lithium. Allerdings ist es wegen des Fehlens einer Placebo-Gruppe schwer zu beurteilen, wie wirksam die antidepressive Behandlung in die-

ser Studie wirklich war und ob Lithium überhaupt wirksam war. Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs sollte man auch den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in Betracht ziehen. Nach dem niedrigen HAM-D-Score zu urteilen, waren die Patienten dieser Studie im Durchschnitt nicht schwer, sondern nur mäßig krank. Zudem deutet die geringe Switch-Rate unter der Behandlung darauf hin, dass die eingeschlossenen Patienten eine geringe Anfälligkeit für einen Stimmungsumschwung hatten. Es bleiben also weiterhin Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie der Bipolar-II-Depression offen.

Quelle

Amsterdam JD, et al. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry* 2016;208:359–65.

Literatur

1. Amsterdam JD, et al. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy of bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:171–81.
2. 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

Bipolar-I-Depression bei älteren Patienten

Lurasidon ist wirksam und sicher

Das atypische Neuroleptikum Lurasidon ist in der Behandlung von Depressionen im Rahmen einer Bipolar-I-Störung auch bei Patienten über 55 Jahren wirksam und sicher. Das ergab die Post-hoc-Analyse von zwei großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien.

Bipolar-Störungen treten typischerweise schon in jungen Jahren auf, persistieren aber häufig bis in die fünfte Lebensdekade, wobei dann zunehmend die Depressionen im Vordergrund stehen. Auch Erstmanifestationen in fortgeschrittenem Alter sind bekannt. Zur Behandlung bei depressiven Episoden im Rahmen einer Bipolar-Stö-

rung ist in den USA unter anderem das atypische Neuroleptikum *Lurasidon* (Latuda®) zugelassen (s. a. *Psychopharmakotherapie* 2015;22:111–3; in Deutschland besteht lediglich eine Zulassung zu Behandlung der Schizophrenie). Die Wirksamkeit der Substanz in dieser Indikation ist in klinischen Studien belegt. Eine Studie speziell bei Pa-

tienten über 50 Jahren fehlt allerdings – wie im Übrigen auch für andere Neuroleptika, die für die Behandlung von Bipolar-Depressionen zugelassen sind. Die Ergebnisse der pivotalen klinischen Untersuchungen, in die traditionell bevorzugt jüngere Patienten aufgenommen werden, lassen sich allerdings nicht wissenschaftlich gesichert auf ältere Patienten übertragen, zumal diese häufig anfälliger gegenüber Neben- und Wechselwirkungen sind. Eine Post-hoc-Analyse von zwei klinischen Studien sollte deshalb Aufschluss über Wirksamkeit und Risiken einer Lurasidon-Therapie in Mono- und Zusatztherapie bei Patienten im Alter von über 55 Jahren geben.

Studiendesign

Einbezogen in die Post-hoc-Analyse waren 142 ambulante Patienten über 55 Jahren, die die DSM-IV-Kriterien für eine Bipolar-I-Depression erfüllten. Sie waren in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, jeweils über sechs Wochen laufenden Doppelblindstudien behandelt worden: In einer Monotherapie-Studie wurden zwei Lurasidon-Dosierungsbereiche (20–60 mg/Tag und 80–120 mg/Tag) eingesetzt, in einer weiteren Studie Lurasidon in einer Dosierung von 20 bis 120 mg/Tag zusätzlich zu Lithium oder Valproinsäure. Primärer Endpunkt war die durchschnittliche Veränderung des Gesamtscores in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Ergebnisse

In der Gesamtkohorte der Monotherapie-Studie betrug der Anteil der älteren Patienten 17,4% (88 von 505 Patienten) und in der Zusatztherapie-Studie 15,5% (54 von 348). Der MADRS-Ausgangswert lag in beiden Studien bei ungefähr 30.

In der Monotherapie-Studie veränderte sich der MADRS-Durchschnittswert in Woche 6 unter Lurasidon signifikant stärker als unter Placebo (–14,8 vs. –7,1; $p=0,003$; Effektgröße 0,83; gepoolte Daten). In der Zusatztherapie-Studie ergab sich kein signifikanter

Unterschied bei den durchschnittlichen MADRS-Veränderungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (–13,9 vs. –11,1; $p=0,398$; Effektgröße 0,26).

Zum Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es in der Monotherapie-Studie unter Verum und Placebo bei 6,8% vs. 6,9% und in der Zusatztherapie-Studie bei 3,8% vs. 7,1%.

Diskussion

In den Post-hoc-Analysen zweier Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien mit Patienten über 55 Jahren mit einer Bipolar-I-Depression erwies sich eine Lurasidon-Monotherapie einer Placebo-Therapie als signifikant überlegen. In der Zusatztherapie zu Lithium oder Valproinsäure ließ sich dagegen nur ein moderater und statistisch nicht signifikanter Effekt nachweisen – eine Beobachtung, die auch unter anderen Substanzen in dieser Indikation gemacht wurde. Der klinische Effekt der Monotherapie war mit mittleren bis großen Effektgrößen sowohl bei der Beobachter-Einschätzung als auch der Patienten-Einschätzung robust. Neben der Depressionssymptomatik besserten sich zusätzlich Lebensqualität und funktionelle Defizite. Der therapeutische

Effekt von Lurasidon entsprach dem bei jüngeren Patienten in der jeweiligen Gesamtkohorte. Auch die durchschnittlichen Tagesdosen unterschieden sich in den Therapiearmen nicht von denen jüngerer Patienten: in den beiden Monotherapie-Dosisgruppen 34,6 mg vs. 35,0 mg (ältere vs. jüngere Patienten) bzw. 96,0 mg vs. 91,5 mg, in der Zusatztherapie-Studie 76,2 mg vs. 75,0 mg.

Insgesamt erscheint Lurasidon damit für ältere Patienten über 55 Jahren in gleichem Maße geeignet wie für jüngere Patienten – zumindest den Ergebnissen dieser Post-hoc-Analyse zufolge. Das ausgewertete Patientenkollektiv war allerdings recht klein, sodass sich keine statistisch belastbaren Daten generieren ließen, schränkten die Studienautoren ihre Schlussfolgerung ein.

Quelle

Sajatovic M, et al. Efficacy of lurasidone in adults aged 55 years and older with bipolar depression: post hoc analysis of 2 double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2016, Epub ahead of print.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Therapierefraktäre Schizophrenie bei Frauen

Raloxifen reduziert Krankheitsschwere

Frauen mit einer langjährigen Schizophrenie und Therapieresistenz gegen Antipsychotika profitieren von der Gabe des Estrogenrezeptor-Modulators Raloxifen bei den Parametern Krankheitsschwere und klinische Response. Das ergab eine über zwölf Wochen durchgeführte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie.

Dass Geschlechtshormone Beginn und Verlauf einer Schizophrenie beeinflussen können, ist seit längerem bekannt. Bei Frauen exazerbieren die Schizophrenie-Symptome in auffälligem zeitlichem Zusammenhang mit abfallenden Estrogenspiegeln – sei es während der folliculären Zyklusphase, post partum oder in der menopausalen Übergangsphase. Experimentell sind modu-

lierende Effekte von Estrogenen auf die an der Schizophrenie beteiligten neurochemischen Prozesse nachgewiesen, in Tierversuchen stiegen unter Estrogenen die Serotonin- und Dopamin-Konzentrationen, in Humanstudien modulierten Estrogene Stressreaktionen.

In den meisten bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien mit Frauen mit einer therapieresistenten