

ger vielfältig und nicht mehr so intensiv erleben. Die Hoffnung, dass die Patienten unter Agomelatin signifikant seltener von einem „emotional blunting“ betroffen sind als unter einem SSRI, lässt sich aus dem doppelblinden Vergleich von Agomelatin und Escitalopram ableiten, bei dem zur Evaluation auch der speziell diesen Aspekt bewertende „Oxford Depression Questionnaire“ eingesetzt worden war [6].

Zum Gelingen der antidepressiven Therapie trägt auch eine gute Verträglichkeit bei. Diesbezüglich gilt Agomelatin ebenso als gute Wahl. Die typischen Nebenwirkungen anderer Antidepressiva wie vor allem Gewichtszunahme, Sedierung, Agitation, Schlafstörungen oder Mundtrockenheit, die häufig von den Patienten mit Absetzen der Medikation quittiert werden, sind nicht zu erwarten [7]. Besonders kontraproduktiv für das Wiedererlangen eines posi-

tiven Selbstwertgefühls sind Störungen des Sexuallebens. Anders als häufig unter der Therapie mit serotonergen Antidepressiva beobachtet, werden Libido, Potenz und Orgasmusfähigkeit durch Agomelatin nicht beeinträchtigt [8].

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Landgrebe, Agatharied, Prof. Dr. med. Thomas Herdegen, Kiel; Satellitensymposium „Update Psychiatrie für die Hausarztpraxis“, veranstaltet von Servier Deutschland GmbH im Rahmen des 121. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Mannheim, 19. April 2015.

Literatur

1. S3-Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. www.dgppn.de/publikationen/leitlinien.html
2. www.tk.de/centaureus/servlet/contentblob/590188/Datei/115474/TK_Studienband_zur_Stressumfrage.pdf
3. Racagni G, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and

5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:574–87.

4. Martinotti G, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:487–91.
5. Price J, et al. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009;195:211–7.
6. Corruble E, et al. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:2219–34.
7. Bauer M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–85.
8. Serretti A, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259–66.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Generalisierte Angststörung

Duloxetin verringert die Angstsymptome älterer Patienten

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die anxiolytische Wirksamkeit von Duloxetin (flexible Dosis von 30–120 mg/Tag) bei älteren Patienten mit einer generalisierten Angststörung untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 10). Ab Woche 4 verringerte Duloxetin den HAMA-Score im Vergleich zu Placebo signifikant ($p < 0,001$). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Duloxetin waren Übelkeit, Verstopfung und Mundtrockenheit.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolftratshausen

Nach der S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“ [2] sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer die Mittel der ersten Wahl für die Pharmakotherapie der generalisierten Angststörung (GAS). Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin ist zur Behandlung depressiver Erkrankungen, von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie und der

generalisierten Angststörung zugelassen [3].

Unterstützende Daten für die Wirksamkeit und Sicherheit von Duloxetin in der Behandlung älterer Patienten stammen von einer Post-hoc-Analyse relativ weniger Patienten mit generalisierter Angststörung aus früheren Placebo-kontrollierten Studien. In Anbetracht der kleinen Stichprobe in dieser Analyse wurde nun die vorliegende Studie zur Wirksamkeit und Verträglich-

keit von Duloxetin bei Patienten von ≥ 65 Jahren mit einer generalisierten Angststörung konzipiert. Die Phase-IV-Studie wurde von 47 Zentren in Europa, Nordamerika und Argentinien in der Zeit von Oktober 2010 bis Juli 2012 durchgeführt [1].

Methoden

Eingeschlossen wurden ambulante Patientinnen und Patienten im Alter von ab 65 Jahren mit einer generalisierten Angststörung nach DSM-IV-TR. Weitere Einschlusskriterien waren unter anderen:

- Wenigstens mäßig schwere Symptome nach der Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness (CGI-S; Score ≥ 4)
- Score von ≥ 9 auf der Covi Anxiety Scale (CAS; Bereich 3–15)
- Score auf der Anxiety Subscale der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von ≥ 10 (Bereich 0–21)
- Begleiterkrankungen mussten stabil und kontrolliert sein
- Score der Mini Mental State Examination (MMSE) durfte nicht unter 24

liegen (von maximal 30 Punkten; 26–18 Punkte: leichte Demenz).

Ausgeschlossen waren unter anderen Patienten mit einer weiteren Achse-I-Erkrankung (mit Ausnahme der sozialen Phobie), einer die Compliance störenden Achse-II-Erkrankung und einem Substanz-/Alkoholmissbrauch in den letzten sechs Monaten. Weiterhin war die Einnahme von Benzodiazepinen in den beiden Wochen vor Studieneinschluss nicht erlaubt.

Die Studie bestand aus drei Abschnitten: der Screening-/Washout-Periode (bis zu 30 Tage), der Therapieperiode (10 Wochen) und der Absetz-/Aus-schleichperiode (2 Wochen). Die Studienvisiten wurden in den Wochen 2, 4, 7 und 10 durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Duloxetin oder Placebo zugeteilt (1:1). Die Duloxetin-Patienten begannen mit der Einnahme von 30 mg/Tag (einmal täglich). Nach zwei Wochen wurde die Dosis in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisherigen Behandlung auf 60 mg/Tag erhöht. Bei den folgenden Visiten konnte die Dosis schrittweise auf 90 bzw. 120 mg/Tag gesteigert werden. Vertrugen Patienten die höhere Dosis nicht, erhielten sie die vorhergehende, die sie dann bis zum Behandlungsende beibehalten mussten. In der 14-tägigen Absetz-Periode wurde die Dosis gesenkt:

- Von 120 oder 90 mg/Tag auf 60 mg/Tag (1. Woche), dann auf 30 mg/Tag (2. Woche)
 - Von 60 mg/Tag auf 30 mg, dann auf Placebo
 - Von 30 mg/Tag sofort auf Placebo
- Primärer Wirksamkeitsparameter war der Gesamtscore der HAMA. Als Ansprechen wurde eine mindestens 50%ige Reduktion des Scores bei Einschluss definiert, als Remission galt ein Score von ≤ 7 .
- Sekundäre Parameter waren unter anderem:
- Die Sheehan Disability Scale (SDS) mit ihren drei Domänen: Arbeit, soziales Leben und Familienleben
 - Die Clinical Global Impression Scale, Teil Global Improvement (CGI-I)

- Die Selbstbeurteilungsskala Patient Global Impression of Improvement Scale (PGI-I)

Die Sicherheitskontrolle umfasste unter anderen die Registrierung der Abbruchraten, der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Vitalparameter und Laborwerte.

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt wurden 291 Patienten eingeschlossen (Duloxetin: n=151, Placebo: n=140). Die Studie beendeten 76,2% der Duloxetin- und 75,0% der Placebo-Patienten. Eine körperliche Begleiterkrankung hatten 83,2% aller Patienten, am häufigsten eine Hypertension (44%). Von den Duloxetin-Patienten erhielten am Ende 31,8% die niedrigste Dosis, 34,4% erhielten 60 mg/Tag, 23,8% 90 mg/Tag und 9,9% 120 mg/Tag.

Wirksamkeit. Unter Duloxetin nahm der HAMA-Score im Vergleich zu Placebo signifikant stärker ab (–15,9 vs. –11,7; $p < 0,001$). Die signifikanten Unterschiede begannen ab Woche 4 und setzten sich bis zum Endpunkt fort (**Abb. 1**).

Die Behandlung mit Duloxetin führte im Vergleich zu Placebo auch in den übrigen Parametern zu signifikanten Verbesserungen. So besserten sich die globalen funktionellen Beeinträchtigungen, beurteilt mithilfe der SDS, signifikant ($p < 0,001$). Dasselbe traf auf die Responderrate (71,3% vs. 45,5%; $p < 0,001$) und Remitterrate zu (44,8% vs. 29,5%; $p < 0,001$). Signifikant mehr Duloxetin- als Placebo-Patienten hatten sich im CGI-I-Score stark oder sehr stark verbessert (62,9% vs. 45,0%; $p < 0,001$). Auch die Patienten beurteilten mithilfe der PGI-I, dass es ihnen unter Duloxetin besser geht (2,5 vs. 3,1; $p < 0,001$).

Verträglichkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden von 50,7% der Placebo- und von 60,3% der Duloxetin-Patienten berichtet. Deutlich häufiger als unter Placebo traten unter Duloxetin folgende Ereignisse auf: Übelkeit (11,3% vs. 6,4%; nicht signifikant), Kopfschmerz (10,6% vs. 6,4%; nicht signifikant), Obstipation (9,3% vs. 3,6%; nicht si-

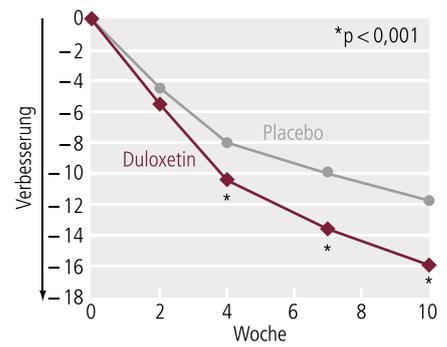


Abb. 1. Mittlere Änderung des HAMA-Scores vom Einschluss bis zum Endpunkt (MMRM[Mixed effect model for repeated measures]-Analyse) [nach 1]

gnifikant), Mundtrockenheit (7,3% vs. 1,4%; $p = 0,021$) und Somnolenz (6,0% vs. 2,1%; nicht signifikant). In der Duloxetin-Gruppe gab es drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hospitalisierung mit Angina pectoris, Hospitalisierung mit hypertensiver Krise und Darmverschluss mit Todesfolge. Alle drei Ereignisse wurden von den Studienärzten nicht im Zusammenhang mit der Behandlung gesehen. Am Ende der Studie hatten sechs Duloxetin-Patienten (4,4%) erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (Placebo 0%; $p = 0,033$).

Nach Beurteilung der Autoren war die Duloxetin-Behandlung bei älteren Patienten anxiolytisch wirksam und verbesserte die Lebensqualität und die allgemeinen Funktionen. Das Sicherheitsprofil sei vergleichbar mit dem früherer GAS-Studien.

Kommentar

Die Studie kommt zu dem eindeutigen Ergebnis, dass Duloxetin die Symptome der generalisierten Angststörung bei älteren Patienten verringert. Dafür spricht, dass nicht nur die Änderungen des primären Wirksamkeitsparameters, sondern auch die der sekundären Wirksamkeitsparameter (insgesamt 11) signifikant von Placebo verschieden waren. Dies gilt auch für die Besserung der globalen Funktionen der Patienten. Vor allem die Patienten selbst sehen sich deutlich gebessert. Die Studie war allerdings von zu kurzer Dauer, denn der HAMA-Score war am Endpunkt nicht stabil, sondern nahm auch in den

letzten Wochen weiter ab. Es bleibt daher unklar, wie weit sich der Zustand der Patienten bei ausreichend langer Behandlung noch gebessert hätte. Die Ergebnisse der Studie können nicht ohne weiteres auf die allgemeine Patientenpopulation übertragen werden, da

häufige psychische Begleiterkrankungen ausgeschlossen waren.

Literatur

1. Alaka KJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a random-

mized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Geriatr Psychiatry* 2014;29:978–86.

2. Bandelow B, et al. S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“. (Stand 15.4.2014).
3. Fachinformation Duloxetine Lilly 30 mg/60 mg, Dezember 2014.

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

Schizophrenie

Atypische Depot-Antipsychotika haben positive Effekte auf Funktionsniveau und Lebensqualität

Schizophrenie ist mit Beeinträchtigungen des psychosozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität assoziiert, die im Krankheitsverlauf weiter zunehmen. Neue Studiendaten weisen darauf hin, dass die frühzeitig beginnende, kontinuierliche Behandlung mit atypischen Depot-Antipsychotika eine fortschreitende Verschlechterung des Funktionsniveaus und der Lebensqualität verhindern können.

Patienten mit Schizophrenie sind in ihrem allgemeinen und psychosozialen Funktionsniveau im Vergleich zur Normalbevölkerung eingeschränkt. Ein besseres Funktionsniveau vor Ausbruch der Erkrankung, eine kürzere Dauer der unbehandelten Psychose und eine früh im Krankheitsverlauf erreichte Funktionsverbesserung gelten als zuverlässige Prädiktoren für eine günstige Prognose der Patienten [9]. Die Abnahme des psychosozialen Funktionsniveaus und die damit verbundenen negativen persönlichen und beruflichen Konsequenzen der Schizophrenie nehmen mit jedem psychotischen Rückfall zu [4]. Zudem haben Schizophrenie-Patienten – sogar in Remission – eine schlechtere Lebensqualität als gesunde Menschen [3]. Andererseits hat eine geringe Lebensqualität wiederum einen negativen Einfluss auf das Rückfallrisiko, so dass sich ein Circulus vitiosus mit dem Ergebnis einer fortschreitenden Abnahme der psychosozialen Funktion und der Lebensqualität ausbilden kann [2]. Nach den aktualisierten Leitlinien der WFSBP (World federation of societies of biological psychiatry) sind der Erhalt des Funktionsniveaus und der Lebensqualität neben der Vermeidung neuer psychotischer Episoden und der Sym-

ptomkontrolle wichtige Ziele einer effektiven Langzeittherapie [6].

Vorteile einer kontinuierlichen antipsychotischen Therapie

Schizophrenie-Patienten mit einer guten Therapieadhärenz haben im Vergleich zu nicht adhärennten einen besseren Funktionsstatus, eine niedrigere Hospitalisierungsrate und sind insgesamt mit ihrem Leben zufriedener [1], was die Bedeutung der Adhärenz in der Erhaltungstherapie unterstreicht. Der Einsatz von Depot-Antipsychotika bietet eine Möglichkeit, Non-Adhärenz rechtzeitig zu erkennen und zu intervenieren, um die Therapieadhärenz zu verbessern.

Dass sich der Einsatz von atypischen Depot-Antipsychotika auch auf die funktionellen Leistungen und die Lebensqualität auswirkt, zeigen neue Daten zu Aripiprazol als einmal monatlich intramuskulär (i. m.) zu injizierende Depot-Formulierung (Abilify Maintena®) [5, 10]. So ergab eine aktuelle Analyse der beiden randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Zulassungsstudien, dass unter Aripiprazol-Depot (400 mg i. m., einmal monatlich) die mittels der PSP(Personal and social performance)-Skala erfassten persönli-

chen und sozialen Funktionen erhalten blieben, während es sowohl unter Placebo als auch unter subtherapeutisch dosiertem Aripiprazol-Depot (60 mg i. m., einmal monatlich) zu einer Verschlechterung kam. Die Unterschiede im PSP-Gesamtscore waren statistisch signifikant ($p < 0,001$ vs. Placebo; $p < 0,05$ vs. subtherapeutische Dosis) [5].

Direktvergleich von Aripiprazol- und Paliperidon-Depot

In der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-IIIb-Studie QUALIFY (Quality of life with Abilify Maintenance study) wurde der Einfluss der beiden atypischen Depot-Antipsychotika Aripiprazol (400 mg einmal monatlich) und Paliperidonpalmitat (50–150 mg einmal monatlich) auf die Lebensqualität verglichen [10]. Studienteilnehmer waren 295 Patienten mit Schizophrenie, die nach der Einschätzung ihres Arztes aus verschiedenen Gründen auf ein Depot-Antipsychotikum umgestellt wurden. Primärer Endpunkt der 28-wöchigen Studie war die Veränderung der mittels der QLS(Heinrichs-Carpenter quality of life)-Skala evaluierten Lebensqualität. Die QLS besteht aus 21 Items in den vier Domänen

- „intrapyschische Basis“ wie Motivation, Anhedonie, Empathie
- „interpersonelle Beziehungen“ wie Freunde, Bekannte, soziales Netzwerk
- „instrumentale Rolle“ wie Arbeitsfähigkeit und Arbeitszufriedenheit
- „alltägliche Dinge und Aktivitäten“ [7]

Der QLS-Gesamtscore reicht von 0 bis 126, wobei höhere Werte eine bessere Funktion anzeigen. Eine Zunahme von