

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Therapierefraktäre Depressionen bei Jugendlichen

Medikationswechsel am besten mit kognitiver Verhaltenstherapie kombinieren

Jugendliche Patienten mit einer Major Depression, die auf eine Initialtherapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) nur ungenügend ansprechen, profitieren am besten von einem Medikationsswitch auf ein anderes Antidepressivum zusammen mit einer kognitiven Verhaltenstherapie. Die therapeutischen Effekte nach dem Switch auf ein anderes SSRI oder Venlafaxin sind vergleichbar, die Venlafaxin-Therapie ist aber mit etwas mehr Nebenwirkungen verbunden.

Depressionen bei Jugendlichen sind nicht selten und sind in diesem Lebensabschnitt mit besonderen Belastungen verbunden. Die Patienten lassen in ihren schulischen Leistungen nach, zwischenmenschliche Beziehungen verschlechtern sich und möglicherweise müssen auch berufliche Perspektiven geändert werden. Das Suizidrisiko ist erhöht.

Leitlinien für die Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen empfehlen die Verordnung eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI), Psychotherapie oder eine Kombination aus beidem, wobei die kognitive Verhaltenstherapie die am besten untersuchte psychotherapeutische Interventionsmethode darstellt.

Allerdings sprechen rund 40% der Jugendlichen nicht ausreichend auf diese Maßnahmen an und lediglich ein Drittel erreicht eine komplette Remission. Obwohl ein ungenügendes Ansprechen auf SSRI und/oder Psychotherapie also nicht selten ist, fehlen bisher empirische Studien, aus denen sich Handlungsanweisungen für das weitere Vorgehen ableiten lassen. Aus diesem Grund wurde die TORDIA (Treatment of SSRI-resistant depression in adolescents)-Studie initiiert, in der vier verschiedene Behandlungsoptionen miteinander verglichen wurden. Neben dem Switch auf ein anderes SSRI wurde auch der Switch auf Venlafaxin (Trevilor®) unter-

sucht. Dieser selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer hatte sich in einigen Studien mit therapieresistenten erwachsenen Depressionspatienten gegenüber einem Switch auf ein anderes SSRI als überlegen erwiesen.

Studienziel und -design

An der randomisierten und kontrollierten Studie nahmen 334 Patienten mit einer Major Depression teil, die innerhalb von zwei Monaten auf eine Initialtherapie mit einem SSRI nicht angesprochen hatten. Die Patienten waren zwischen 12 und 18 Jahre alt. Sie hatten zuletzt eine Dosierung von mindestens 40 mg/d Fluoxetin oder eine äquivalente Dosis eines anderen SSRI erhalten (z. B. 40 mg/d Paroxetin, 40 mg/d Citalopram, 150 mg/d Sertralin). Die Patienten wurden in einem 2x2-faktoriellen Design auf eine von vier Therapiemöglichkeiten umgestellt:

- Switch auf ein anderes SSRI wie Paroxetin, Citalopram oder Fluoxetin in einer Dosis von 20 bis 40 mg/d
- Switch auf ein anderes SSRI plus kognitive Verhaltenstherapie
- Switch auf Venlafaxin (150 bis 225 mg/d)
- Switch auf Venlafaxin plus kognitive Verhaltenstherapie

Die Studie dauerte zwölf Wochen. In dieser Zeit wurde die kognitive Verhal-

tenstherapie mit zwölf Einzelsitzungen angeboten, drei bis sechs dieser Sitzungen waren als Familiengespräche geplant. Der Therapeut hatte ausreichend Erfahrung bei der kognitiven Verhaltenstherapie und die Qualität der Therapiegespräche wurde durch unabhängige Begutachter anhand der Cognitive Therapy Rating Scale beurteilt.

Primäre Endpunkte waren ein adäquates klinisches Ansprechen, definiert als Besserung der Clinical-Global-Improvements-Improvement-Subskala auf Werte von 2 oder weniger (gute bis sehr gute Besserung) und eine mindestens 50%ige Reduktion im CDRS-R (Children's depression rating scale-revised) sowie die zeitliche Veränderung des CDRS-R.

Studienergebnisse

Die kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit einem Medikationsswitch ergab eine höhere Ansprechrate als ein Medikationsswitch allein (54,8%, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 47%–62% vs. 40,5%, 95%-KI: 33%–48%, $p = 0,009$). Ein Unterschied in der Ansprechrate zwischen Venlafaxin und einem zweiten SSRI zeigte sich nicht (48,2%, 95%-KI: 41%–56% vs. 47,0%, 95%-KI: 40%–55%, $p = 0,83$). Es ergaben sich auch keine unterschiedlichen Behandlungseffekte zwischen den einzelnen Switchmedikamenten bei den Veränderungen in der CDRS-R, der Selbsteinschätzung der depressiven Symptomatik, bei Suizidgedanken oder der Rate von autoaggressiven Handlungen.

Mit der Venlafaxin-Behandlung stiegen der diastolische Blutdruck und der Puls stärker als unter einer SSRI-Medikation, auch traten mit Venlafaxin häufiger Hautprobleme wie Jucken und Hautausschlag auf. Vier Teilnehmer aus den Venlafaxin-Gruppen brachen die Studie wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen ab, im Vergleich zu einem Teilnehmer aus der SSRI-Gruppe.

Fazit

Jugendliche mit einer Major Depression, die nicht adäquat auf eine Behandlung mit einem SSRI ansprechen, profitieren am besten von einer Umstellung auf eine kombinierte Behandlung, bestehend aus der Gabe eines Ausweich-Antidepressivums und einer kognitiven Verhaltenstherapie. Der Switch auf ein weiteres SSRI erwies sich als genauso wirksam wie die Umstellung auf Venlafaxin, war aber

mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Damit konnten die Ergebnisse von Studien mit Erwachsenen, die ein besseres Abschneiden nach einem Venlafaxin-Switch im Vergleich zu einem SSRI-Switch ergaben, in dieser Studie nicht reproduziert werden.

Das bessere Abschneiden der Kombinationstherapie konnte schon mit einer relativ selten stattfindenden kognitiven Verhaltenstherapie erreicht werden – im Median wurden

neun Therapiesitzungen in Anspruch genommen. Eine Erhöhung der Sitzungszahl hätte möglicherweise zu noch deutlicheren Ergebnissen geführt.

Quelle

Brent D, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioural therapy for adolescents with SSRI-resistant depression. JAMA 2008;299:901–13.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Depression

Desvenlafaxin in der Behandlung der Major Depression

In zwei von drei doppelblinden Phase-III-Studien war Desvenlafaxin signifikant wirksamer als Plazebo. In allen drei Studien reduzierte die Substanz die mit der Depression zusammenhängende Schmerzsymptomatik.

Desvenlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin) ist der Hauptmetabolit von Venlafaxin. Ebenso wie Venlafaxin ist Desvenlafaxin ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und hat nur eine geringe Affinität zu cholinergen, histaminergen oder alpha-adrenergen Rezeptoren.

Von den drei publizierten 8-wöchigen Phase-III-Studien wurden in zweien feste Dosen von Desvenlafaxin gegeben. In der dritten Studie konnte die Dosis verändert werden.

- In einer 3-armigen Studie wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Plazebo, 200 mg/d oder 400 mg/d Desvenlafaxin zugeteilt [1].
- In einer 4-armigen Studie wurden die Patienten mit Plazebo oder mit 100 mg/d, 200 mg/d oder 400 mg/d Desvenlafaxin behandelt [2].
- In einer multizentrischen 2-armigen Studie war die Dosis veränderbar [3]. In den ersten 14 Tagen erhielten die Patienten Plazebo oder 100 mg/d Desvenlafaxin. Die Dosis konnte danach auf 200 mg/d gesteigert, jedoch bei Unverträglichkeit später wieder auf 100 mg/d reduziert werden. Die

mittlere Dosis variierte nach Woche 2 zwischen 179 und 195,3 mg/d.

In allen Studien wurde Desvenlafaxin in retardierter Formulierung als Einmaldosis verabreicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in allen Studien vergleichbar. *Eingeschlossen* wurden ambulante Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit der Diagnose einer Major Depression nach Kriterien des DSM-IV und einer depressiven Episode ohne psychotische Merkmale, die ≥ 30 Tage vor dem Screening-Besuch begonnen hatte. Vorausgesetzt

wurde ein Gesamtscore auf der Hamilton-Depressionsskala, 17-Item-Version, (HAMD-17) von ≥ 20 und ein Score ≥ 4 (mäßig krank) auf der Clinical Global Impression Scale, Teil: Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Vorbehandlung mit Desvenlafaxin oder (in den letzten 90 Tagen) mit Venlafaxin, Patienten mit Substanz-/Alkoholabhängigkeit, Angsterkrankungen und klinisch bedeutenden anderen Erkrankungen, Engwinkelglaukom oder/und deutlichen Anomalien im EKG und den Laborwerten

Studienziele

Primäres Studienziel aller drei Studien war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Desvenlafaxin und Plazebo.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Abnahme des mittleren HAMD-17-Gesamtscores vom Einschluss bis

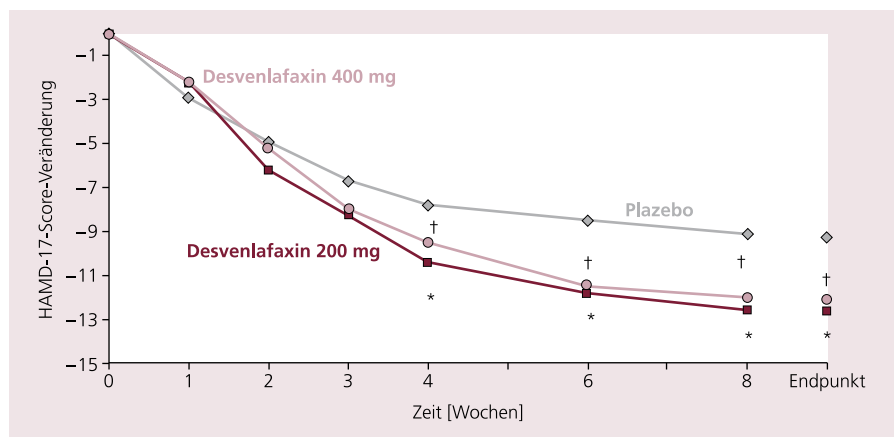


Abb. 1. Abnahme der mittleren HAMD-17-Scores nach Einschluss bis zum Ende der Therapie bzw. Woche 8 unter Plazebo und Desvenlafaxin; * $p \leq 0,05$ Desvenlafaxin 200 mg vs. Plazebo, † $p \leq 0,05$ Desvenlafaxin 400 mg vs. Plazebo [nach 1]