

[CrI] 1,89–2,41) für Amitriptylin und 1,37 (95%-CrI 1,16–1,63) für Reboxetin.

Die größte Abbruchrate wies Clomipramin auf (OR 1,30; 95%-CrI 1,01–1,68). Nur Agomelatin (OR 0,84; 95%-CrI 0,72–0,97) und Fluoxetin (0,88; 0,80–0,96) waren mit weniger Therapieabbrüchen assoziiert als Placebo.

Je älter die Studie war, desto größer waren die berichteten Unterschiede zwischen Verum und Placebo.

Head-to-Head-Vergleich zeigt Unterschiede

Im Head-to-Head-Vergleich (Tab. 2) zeigten sich in den 194 einbezogenen Studien Agomelatin, Amitriptylin, Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Venlafaxin und Vortioxetin wirksamer als andere Antidepressiva (OR 1,19–1,96). Am wenigsten wirksam waren Fluoxetin, Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon (OR 0,51–0,84). In Bezug auf die Akzeptanz schnitten Agomelatin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Ser-

tralinalin und Vortioxetin besser ab als andere Antidepressiva (OR 0,43–0,77). Die höchsten Abbrecherquoten zeigten Amitriptylin, Clomipramin, Duloxetin, Fluvoxamin, Reboxetin, Trazodon und Venlafaxin (OR 1,30–2,32).

Auffallend war, dass sich bei den Head-to-Head-Studien das neuere, experimentelle Arzneimittel stets signifikant wirksamer zeigte als die Kontrollsubstanz. Wurde dieser „Neuigkeitsaspekt“ in den Auswertungen berücksichtigt, reduzierten sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Antidepressiva.

Fazit der Studienautoren

Alle identifizierten Antidepressiva zeigten sich bei Erwachsenen mit Major Depression wirksamer als Placebo. Im Head-to-Head-Vergleich schwankten Wirksamkeit und Akzeptanz je nach Arzneimittel und Vergleich.

Interessanterweise hatten Studien zu Depressionen bei Kindern und Jugendlichen ergeben, dass in dieser Patientengruppe Fluoxetin eines der wenigen

wirksamen Antidepressiva war [1]. Ob diese abweichenden Resultate auf unterschiedliche Mechanismen bei einer Despression von Erwachsenen versus Jugendlichen zurückzuführen ist oder auf die geringere Anzahl an Studien bei Jugendlichen, bleibt offen.

Quelle

Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018, Feb 21. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. [Epub ahead of print].

Literatur

1. Cipriani, A, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881–90.
2. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de [Zugriff am 28.02.18].

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Therapieresistente Depressionen

Esketamin intranasal als neue Behandlungsoption

Etwa ein Drittel der Patienten mit depressiven Episoden reagieren nur unzureichend auf die bisher verfügbaren Antidepressiva. Die Adressierung des glutamergen Systems mit intranasalem Esketamin könnte diesen Patienten helfen. In einer Phase-II-Studie zeigte der nasal applizierte NMDA-Rezeptorantagonist dosisabhängige Effekte innerhalb von nur kurzer Zeit.

Depressionen gehen mit Dysbalancen im Neurotransmittersystem einher. Betroffen sind dabei nicht nur das serotonerge und dopaminerge System, auch die glutamerge Transmission moduliert das emotionale Verhalten und ist an der Depressionsgenese beteiligt. Dies kann therapeutisch genutzt werden. So stellte der N-methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonist Ketamin in mehreren Studien seine gute Wirksamkeit in der Behandlung von schweren Depressionen unter Beweis. Allerdings muss Ketamin intravenös gegeben werden, was die

breitere Anwendung limitiert. Das S-Enantiomer Esketamin hat eine deutlich höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor als das R-Enantiomer und wurde nun als intranasale Formulierung für die Behandlung von therapieresistenten Depressionen weiterentwickelt. Eine Phase-II-Studie sollte Auskunft zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin in verschiedenen Dosierungen geben.

Methodik

Einbezogen in die doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie waren

67 Erwachsene in einem durchschnittlichen Alter von 44,7 Jahren (Standardabweichung [SD] 10,0 Jahre) mit einer DSM-IV-TR-basierten Diagnose einer Major Depression und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva. In der ersten doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten über die Studientage 1 bis 15:

- Placebo (n=33)
- Esketamin 28 mg (n=11)
- Esketamin 56 mg (n=11)
- Esketamin 84 mg (n=12)

In Studienphase 2 wechselten 28 Patienten der Placebo-Gruppe mit mittleren bis schweren Symptomen in einen der vier Behandlungsarme, die Placebo-Patienten mit milden Symptomen blieben in der Placebo-Gruppe. Während der offenen zweiten Studienphase von Tag 15 bis 74 reduzierte sich die Einnahmehäufigkeit von zweimal wöchentlich auf zunächst einmal wöchentlich und schließlich auf eine Gabe von einmal alle zwei Wochen. Während der

gesamten Studienzeit nahmen die Patienten die bisher verordneten Antidepressiva weiter ein. *Primärer Endpunkt* war die Veränderung des Scores in der *Montgomery-Åsberg-Depressionsskala* (MADRS; 0–60) zwischen Baseline und Tag 8 der jeweiligen Behandlungsperiode.

Ergebnisse

Patienten in den drei Esketamin-Gruppen erzielten in der kombinierten Periodenauswertung dosisabhängig gegenüber Placebo (Kovarianzanalyse) signifikant bessere MADRS-Werte:

- Gruppe mit Esketamin 28 mg: –4,2 (SD 2,09; $p=0,02$)
- Gruppe mit 56 mg: –6,3 (SD 2,07; $p=0,001$)
- Gruppe mit 84 mg: –9,0 (SD 2,13; $p<0,001$)

Der Zusammenhang zwischen antidepressivem Effekt und steigender Do-

sis war mit $p<0,001$ signifikant. Die Effekte blieben auch während der Reduktion der Einnahmehäufigkeit in der zweiten Studienphase erhalten (–7,2; SD 1,84). 5% der Esketamin-behandelten Patienten in der Doppelblindphase vs. keinem unter Placebo und 2% während der offenen Phase hatten Nebenwirkungen, die zur vorzeitigen Studienbeendigung führten. Dazu gehörten Synkopen, Kopfschmerzen, Dissoziationen und eine ektopische Schwangerschaft.

Diskussion

In einer ersten klinischen Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Esketamin bei therapieresistenten Depressionen zeigte der NMDA-Rezeptorantagonist eine dosisabhängige Effektivität mit einem raschen, wahrscheinlich innerhalb von zwei Stunden einsetzenden Wirkein-

tritt unter einer zweimal wöchentlichen Applikation. In der Reduktionsphase, in der die Applikationshäufigkeit zurückgenommen wurde, blieb die Wirksamkeit auf vergleichbarem Niveau bestehen. Alle eingesetzten Esketamin-Dosierungen erwiesen sich als sicher. Die Ergebnisse ermutigen zu weiteren klinischen Studien, schreiben die Autoren. Insbesondere die robuste und lang anhaltende Wirksamkeit von 56 und 84 mg intranasal appliziertem Esketamin sollte nun in einer konfirmatorischen Phase-III-Studie dokumentiert werden.

Quelle

Daly EJ, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* published online December 27, 2017; doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Demenz

Solanezumab bei Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam

Der monoklonale Antikörper Solanezumab gegen Amyloid-beta (A β) ist bei Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung nicht in der Lage, das Fortschreiten der kognitiven Störungen signifikant zu verbessern.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Das neuropathologische Substrat der Alzheimer-Erkrankung sind die extrazellulären Plaques, die Amyloid-beta enthalten, und die intrazellulären Neurofibrillen, die Tau-Protein enthalten. Mittlerweile ist erwiesen, dass die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Erkrankung zu spät kommt und nicht wirksam ist.

Solanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der ein A β -Peptid bindet und dieses neutralisiert. Die Substanz war in zwei großen Studien an Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung unwirksam. In einer präspezifizierten Auswertung ergab es aber einen Therapieeffekt bei Patienten mit beginnender und leicht-

ter Alzheimer-Erkrankung. Daher sollte die Substanz noch einmal in dieser Patientengruppe untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie, in die Patienten mit leichter Alzheimer-Erkrankung, definiert als ein Wert von 20 bis 26 im Mini-Mental-Status-Test (MMSE; Skala von 0 bis 30, je niedriger die Punktzahl desto stärker eingeschränkt sind die kognitiven Fähigkeiten), aufgenommen. Zum Studieneinschluss war entweder der Nachweis von Amyloid-Ablagerungen durch Positronen-Emissions-Tomographie oder der Nachweis von

A β 1/42 im Liquor notwendig. Die Patienten erhielten entweder 400 mg Solanezumab intravenös alle vier Wochen oder Placebo über einen Zeitraum von 76 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung im Wert der kognitiven Subskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog14, Werte zwischen 0 und 90) zwischen Studieneinschluss und der Woche 80. Außerdem wurde eine Vielzahl von sekundären Endpunkten erfasst.

Ergebnisse

In die Studie wurden 2129 Patienten eingeschlossen, von denen 908 in der Placebo-Gruppe und 914 in Verum-Gruppe die Studie beendeten. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt und 58% waren Frauen. Die Erkrankung bestand im Mittel seit vier Jahren und die Diagnose wurde 1,5 Jahre vor Studieneinschluss gestellt. 78% (Solanezumab-Gruppe) bzw. 80% (Placebo-Gruppe) der Patienten wurden zusätzlich mit Cholinesterasehemmern oder Memantin behandelt. Der ADAS-cog14-Score betrug im Mittel 29 und der MMSE-Score 22,7. Für den primären Endpunkt ergab sich eine Verände-