

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 therapiereisistenten

Schizophrenie waren Estrogene antipsychotisch wirksam. Dennoch ist man aufgrund der unerwünschten Effekte auf Brust- und Endometriumgewebe sehr zurückhaltend mit dieser Option. Eine Alternative bietet *Raloxifen*. Als selektiver Estrogenrezeptor-Modulator entfaltet Raloxifen im Gehirn Estrogen-artige Effekte und in Brust und Gebärmutter überwiegend Estrogen-antagonistische Effekte. Raloxifen wird bisher vor allem in der Osteoporose-Therapie bei postmenopausalen Frauen eingesetzt, üblicherweise in einer Dosierung von 60 mg/Tag. In einer kleinen Pilotstudie sowie einigen Fall-Kontroll-Studien erwies sich der Estrogenrezeptor-Modulator auch in der Schizophrenie-Therapie postmenopausaler Frauen als wirksam. Bei jüngeren Frauen und Männern ist die Substanz deutlich weniger wirksam. In einer ersten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde der Effekt von hochdosiertem Raloxifen jetzt überprüft.

#### Studiendesign

Einbezogen in die zwölfwöchige Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie waren 56 Frauen mit einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung (Alter 40 bis 70 Jahre, Durchschnitt 53 Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer 24 Jahre), die trotz antipsychotischer Medikation noch schwere Symptome hatten. Sie erhielten zusätzlich zu den Antipsychotika entweder 120 mg/Tag Raloxifenhydrochlorid oder Placebo. Primäres Studienziel war die Veränderung des Gesamtscores in der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

#### Ergebnisse

Raloxifen führte im Vergleich zu Placebo zu einem stärkeren Rückgang des PANSS-Gesamtscores ( $\beta = -6,37$ ; 95%-Konfidenzintervall [KI]  $-11,64$  bis  $-1,10$ ;  $p = 0,02$ ; Intention-to-treat-Analyse) und erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Response, definiert als ein Abfall des PANSS-Gesamtscores von 20% und mehr im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Hazard-Ratio 5,79; 95%-KI 1,46–22,97;

$p = 0,01$ ). Bei der allgemeinen Psychopathologie-Subskala der PANSS ergab sich ebenfalls eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion ( $\beta = -3,72$ ; 95%-KI  $-6,83$  bis  $-0,61$ ;  $p = 0,02$ ). Bei den PANSS-Subskalen für Positiv- und Negativsymptome zeigte sich kein Effekt von Raloxifen. In der Per-Protocol-Analyse bei den 46 Patientinnen, die die Studie nach den geplanten 12 Wochen beendeten, wurde die statistische Signifikanz für den Effekt von Raloxifen auf den PANSS-Positiv-Symptomscore knapp verpasst ( $\beta = -6,37$ ; 95%-KI  $-4,86$  bis  $1,93$ ;  $p = 0,05$ ). Auch bei weiteren sekundären Studienendpunkten wie Stimmung, Kognition und Geschlechtshormonspiegeln ergaben sich keine Unterschiede. Die Nebenwirkungsrate von Raloxifen lag auf Placebo-Niveau.

#### Diskussion

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Hypothese, dass zusätzlich zur antipsychotischen Standardmedikation gegebenes Raloxifen die Krankheits-schwere gemäß PANSS-Gesamtscore bei Frauen über 40 Jahren mit einer

weitgehend therapieresistenten Schizophrenie reduziert. Die allgemeine Psychopathologie wurde durch Raloxifen ebenfalls verbessert, in Bezug auf die Positivsymptomatik zeigte sich eine Tendenz. Kognition und Stimmung sprachen in dieser Studie nicht auf den Estrogenrezeptor-Modulator an. Insgesamt erscheint Raloxifen damit eine vielversprechende additive Therapieoption für Frauen mit einer lang-jährigen Schizophrenie mit schwerer Symptomatik, die auf Standard-Antipsychotika nicht (mehr) ansprechen, schreiben die Studienautoren. Die Verträglichkeit des Estrogenrezeptor-Modulators war gut. Dennoch sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse und tödliche Schlaganfälle nicht ignoriert werden – insbesondere bei den oftmals rauchenden und übergewichtigen Patientinnen, erinnern die Autoren.

#### Quelle

Kulkarni J, et al. Effect of adjunctive raloxifene therapy on severity of refractory schizophrenia in women. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:947–54.

*Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg*

## Methylphenidat und kardiovaskuläre Risiken

### Besondere Vorsicht geboten bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern

**In einer südkoreanischen Studie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Methylphenidat und kardiovaskulären Ereignissen bei jungen Patienten mit ADHS gibt. Dabei wurde das Design einer selbstkontrollierten Fallserienanalyse gewählt, weil es im Vergleich zu Kohorten-Studien eher geeignet sei, Fehlerquellen auszuschließen. Gefunden wurde ein spürbarer Anstieg von Arrhythmien während der Medikationsexposition, insbesondere wenn die Patienten unter kongenitalen Herzfehlern litten. Für Myokardinfarkte, Hypertonie, ischämischen Insult und Herzinsuffizienz wurde kein signifikanter Anstieg eruiert.**

Die Analyse der Autoren beruht auf Daten der südkoreanischen Krankenversicherungen. Ausgewählt wurden die Patienten, bei denen im Zeitraum von Anfang 2008 bis Ende 2011 die Diagnose ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) gestellt wurde

und die höchstens 17 Jahre alt waren. Von ihnen wurden diejenigen selektiert, denen Methylphenidat (MPH) erstmals verschrieben worden war. In einem weiteren Auswahl-schritt wurden nur noch die Patienten inkludiert, bei denen im Beobachtungszeitraum zugleich ein