

### Überzeugende Daten unter Alltagsbedingungen

Wie Prof. Mathias Mäurer (Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim) betonte, lässt sich nach einer verzögerten Umstellung auf Fingolimod nicht mehr das gleiche langfristige Behandlungsergebnis erreichen. Daher sollte man den richtigen und frühzeitigen Zeitpunkt zur Therapieoptimierung nicht verpassen. Prof. Stefan Braune (Neurozentrum Prien) ergänzte, dass auf Fingolimod umgestellte Patienten mit der Behandlung in der Regel sehr zufrieden sind und diese Therapie fortführen möchten. Bestätigt werden die praktischen Erfahrungen von der Registerstudie PANGAEA [5], in der 3641 MS-Patienten (Stand Januar 2014) Fingolimod unter Praxisbedingungen erhalten. Demnach bewerten über 90% bzw. 97% der prüfenden Ärzte und Patienten sowohl die Wirksamkeit als auch die Ver-

träglichkeit von Fingolimod mit „gut“ oder „sehr gut“. In einer Zwischenanalyse nach bis zu 24 Monaten Behandlungsdauer wiesen mehr als 63% der Patienten keine Schübe mehr auf, bei 81% blieb der Behinderungsgrad stabil und 10% erreichten sogar eine Besserung im EDSS über sechs Monate. Die Krankheitsfreiheit rückt somit zumindest für einen Teil der Patienten in greifbare Nähe.

#### Quelle

Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, Prof. Dr. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim, Prof. Dr. Stefan Braune, Prien; Pressegespräch „Krankheitsfreiheit bei MS – hochfliegender Traum oder Realität?“, München, 22. Oktober 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

#### Literatur

1. Antel J, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at AAN 2012; New Orleans, LA. [Poster P01.129].

2. Bergvall N, et al. Efficacy of Fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, Pennsylvania [Poster P03.174].
3. Cohen JA, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol 2013;260:2023–32.
4. Kappos L, et al. Inclusion of brain volume lost in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 2014; Boston Massachusetts, Abstract 1570, [Free Communication FC1.5].
5. Ziemssen T, et al. 24-month interim results of PANGAEA: A 5-year registry study evaluating long-term safety, efficacy and pharmacoeconomic data of German multiple sclerosis patients on fingolimod therapy. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, [Poster P3.152].

Dr. Marion Hofmann-Aßmus,  
Fürstentfeldbruck

### Bipolar-I-Störungen

## Therapeutisch alles auf Anfang durch DSM-5?

Die Entwicklung des DSM-5 hat zu einer Vergrößerung der Zahl von bipolaren Patienten mit Mischzuständen zulasten reiner Manien geführt. Dies führt auch zu einer Neuorientierung der Pharmakotherapie, machte Prof. Andrea Fagiolini, Siena/Italien, bei einem von Lundbeck veranstalteten Satellitensymposium auf dem ECNP-Kongress 2014 deutlich. Inzwischen werden einige Therapiestudien nach DSM-IV-Kriterien auf der Basis des DSM-5 re-analysiert, darunter zwei Phase-III-Studien mit Asenapin.

Gemischte Merkmale – das Auftreten (hypo)maner und depressiver Symptome – können im DSM-5 im Rahmen bipolarer und depressiver Störungen als Zusatzkodierung vergeben werden. Mit diesem neuen Konzept wurde die Anzahl von Patienten mit Mischzuständen vergrößert. Im DSM-IV stellen gemischte Episoden bisher ein Ausschlusskriterium für die Vergabe der Diagnose einer Major Depression dar, erklärte Prof. Trisha Suppes, Palo Alto/USA. In der IMPACT-Studie wurde die Phänomenologie manischer Episoden im Hinblick auf die DSM-5-Diagnosekriterien untersucht. Hier hatten 72%

der befragten Patienten auch Angstsymptome und zeigten Irritabilität und/oder Agitiertheit [1].

#### Reine Manien nur noch eine Ausnahme?

Prof. Alan Swan, Houston/USA, ging noch einen Schritt weiter. „Patienten mit einer reinen Manie sind eine Seltenheit, wir finden in fast allen Fällen auch mehr oder weniger große Anteile depressiver Symptome.“ Die Bewertung der verfügbaren Therapieoptionen ist schwierig, beklagte Fagiolini, denn die DSM-IV-Population ist nicht mit der DSM-5-Population vergleichbar.

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien kommen fast nur aus Subgruppenanalysen von DSM-IV-Therapiestudien. Daher werden jetzt einige DSM-IV-Studien auf DSM-5 „umgerechnet“. In einer Post-hoc-Analyse wurden für das Zweitgenerations-Antipsychotikum Asenapin (Sycrest®) die gepoolten Daten von 960 Teilnehmern zweier Placebo- und Olanzapin-kontrollierter Studien entsprechend neu ausgewertet [2]. Asenapin unterscheidet sich in seinem Rezeptorprofil von den anderen atypischen Antipsychotika. Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die wirksamkeitsrelevanten Dopamin-, Serotonin-, Noradrenalin (alpha-adrenerg) und Histamin-Rezeptor-Subtypen [3]. Klinisch lässt sich daraus eine hohe Wirksamkeit gegen das breite Sym-

#### Abkürzungen

- DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (TR: Text revision)  
**MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale  
**YMRS:** Young Mania Rating Scale

ptomspektrum von Bipolar-I-Erkrankungen erwarten.

### Neubewertung von Asenapin

Insgesamt erfüllten je nach Schweregrad 20 bis 40% der Patienten mit Mischzuständen nach DSM-5 nicht die DSM-IV-TR-Kriterien der gemischten Phase. Asenapin erwies sich bei der DSM-5-Population demzufolge „nicht überraschend“, so Fagiolini, im Vergleich zu Olanzapin und Placebo nach drei Wochen Therapie als noch etwas wirksamer als bei der DSM-IV-Population. Das Atypikum reduzierte die Depressivität signifikant über alle Schweregrade, während sich Olanzapin an diesem Stimmungspol nicht von Placebo differenzieren konnte. Die MADRS-Remissionsrate war mit 64 bis 67% stabil, unabhängig von der Schwere der Depressivität bei

Baseline. Unter Olanzapin nahm die MADRS-Remissionsrate mit der Schwere der Depressivität von 63% bis auf 38% ab, ebenso unter Placebo (von 49 auf 25%). Bei der Reduktion des YMRS-Scores war Asenapin gegenüber Placebo ab dem zweiten Behandlungstag bis zum Ende des Beobachtungszeitraums statistisch signifikant überlegen. Eine Remission (YMRS < 12) erreichten 36 bzw. 37% der Asenapin-Patienten mit milder bis moderater Manie sowie 54% mit schweren manischen Symptomen. Der Unterschied zwischen Olanzapin und Placebo war nur bei Patienten mit milder bis moderater Manie statistisch signifikant.

### Quelle

Prof. Trisha Suppes, Palo Alto (USA), Prof. Alan Swann, Houston (USA), Prof. Andrea Fagioli-

ni, Siena (Italien); Satellitensymposium „Recognising, understanding and treating bipolar mania with depressive symptoms“, veranstaltet von Lundbeck A/S im Rahmen der 27. Jahrestagung des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Berlin, 18. Oktober 2014.

### Literatur

1. Vieta E, et al. Phenomenology of manic episodes according to the presence or absence of depressive features as defined in DSM-5: Results from the IMPACT self-reported online survey. *J Affect Disord* 2014;156:206–13.
2. McIntyre RS, et al. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. See comment in PubMed Commons below. *J Affect Disord* 2013;150:378–83.
3. Shahid M, et al. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol* 2009; 23:65–73.

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

## Bipolar-I-Störung

### Lurasidon in Monotherapie und als Zusatztherapie antidepressiv wirksam

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die antidepressive Wirksamkeit zweier Dosisbereiche von Lurasidon (20–60 mg/Tag und 80–120 mg/Tag) in Monotherapie bei Patienten mit einer Bipolar-I-Depression untersucht [1]. In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie wurde Lurasidon als Zusatztherapie bei Patienten mit einer Bipolar-I-Depression eingesetzt, die auf eine Therapie mit Lithium oder Valproinsäure unzureichend angesprochen hatten [2]. Primärer Wirksamkeitsparameter war in beiden Studien die Änderung des Scores der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 6). Als Monotherapie verringerte Lurasidon in beiden Dosisbereichen den MADRS-Score signifikant im Vergleich zu Placebo. Auch als Zusatztherapie war die Substanz signifikant wirksamer als Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Lurasidon in beiden Studien waren Übelkeit, Kopfschmerz, Akathisie und Somnolenz. Die Änderungen des Körpergewichts und der Lipidspiegel waren minimal.



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

Aufgrund relevanter Unterschiede zwischen unipolarer und bipolarer Depression halten die Autoren der S3-Richtlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen [3] die Entwicklung spezieller Therapieansätze für erforderlich. So können sie aufgrund der

unzureichenden Datenlage in der aktuellen Fassung der Richtlinie keine Empfehlung geben, ob in der Akuttherapie der bipolaren Depression ein Antidepressivum in Monotherapie gegeben werden kann oder nicht. Dagegen sprechen die Daten dafür, dass das An-

tipsychotikum Quetiapin (z. B. Seroquel®) eingesetzt werden sollte. Wie Quetiapin ist auch Lurasidon (Latuda®) ein sogenanntes atypisches Antipsychotikum. Die Substanz wirkt an D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren als Antagonist und an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren als partieller Agonist. Die antagonistische Aktivität am 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor wird mit der antidepressiven Wirksamkeit in Verbindung gebracht. Lurasidon ist in den USA zur Behandlung der Bipolar-I-Depression sowohl als Monotherapie als auch als Zusatztherapie mit Lithium und Valproinsäure zugelassen. In Europa ist es bisher nur zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Primäres Ziel zweier Studien war die Untersuchung der antidepressiven Wirksamkeit von Lurasidon als Monotherapie und als Zusatztherapie bei Patienten mit einer depressiven Episode einer Bipolar-I-Störung.

### Methoden

Die *Monotherapie-Studie* wurde von April 2009 bis Februar 2012 von 55 Zentren in Indien, Südafrika, Europa und den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden ambulante Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit