

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

erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten ist. Von den eingangs einbezogenen 144258 Patienten trafen alle diese Kriterien schließlich auf 1224 junge Menschen mit ADHS zu.

Jeder Patient ist seine eigene Kontrolle

Das Studiendesign einer selbstkontrollierten Fallserienanalyse ist die Betrachtung jedes einzelnen Falls im zeitlichen Verlauf, wobei jeweils die Zeit der MPH-Exposition sowie die Zeit ohne Arzneimittelaufnahme protokolliert wird. Entscheidend für diese Analyse war, wann das kardiovaskuläre Ereignis auftrat. Nahmen die Patienten während der Zeit des Ereignisses gerade Methylphenidat ein oder nicht?

Die Argumentation für diese Art der Analyse lautet, dass in den großen Kohorten-Studien, die Populationen miteinander vergleichen, die entweder Methylphenidat erhielten oder eben nicht, zu viele unbekannte Faktoren, im Sinne von Confoundern (Störvariablen), mit hineinspielen und somit das Ergebnis verfälschen. Daher, so die Autoren, fänden sich lediglich in verschiedenen Fallberichten kardiovaskuläre Zwischenfälle im Zusammenhang mit dem Stimulans. Die Fallserienanalyse hingegen reduziere die Fehlerquellen, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungiert.

Als kardiovaskuläres Ereignis wurden Arrhythmie, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz gewertet. Dabei wurde nach dem Start der Medikation nochmals in verschiedene Zeitintervalle differenziert: Tag 1 bis 3, 4 bis 7, 8 bis 14, 15 bis 28, 29 bis 56 und länger als 56 Tage.

Ergebnisse

Von den inkludierten 1224 Kindern und Jugendlichen wurden bei 864 Arrhythmien diagnostiziert, 396 wiesen Bluthochdruck auf, 52 erlitten einen Herzinfarkt, 67 einen Schlaganfall und 44 entwickelten eine Herzinsuffizienz.

Das Risiko für eine Herzrhythmusstörung war in allen betrachteten Zeitintervallen signifikant erhöht, besonders jedoch in den Tagen 1 bis 3 nach Beginn

der Einnahme von Methylphenidat, erst im Zeitraum ab Tag 57 war die Erhöhung nicht mehr signifikant. Die Wahrscheinlichkeit eines Bluthochdrucks war unter Methylphenidat nicht erhöht, sofern alle Zeitperioden einbezogen wurden, jedoch konnten höhere Werte im Zeitraum 4 bis 7 Tage nach Start der Behandlung gemessen werden.

Auch bezüglich eines Myokardinfarkts war keine signifikante Risikosteigerung bei Betrachtung der gesamten Expositionszeit zu beobachten, aber es ergab sich eine signifikante Zunahme der Wahrscheinlichkeit nach Ablauf der ersten Woche und blieb bis zum Ende des zweiten Monats signifikant bei kontinuierlicher Einnahme von Methylphenidat. Allerdings ist bei dieser Subgruppe zu beachten, dass bei ihnen die Komorbidität Depression besonders häufig auftrat; 29% der Jugendlichen mit Myokardinfarkt waren gleichzeitig depressiv.

Das absolute Risiko bei Einnahme von Methylphenidat ist gering

Die Subgruppenanalyse ergab eine besonders hohe Anfälligkeit der Patienten mit angeborenem Herzfehler für die Entwicklung von Arrhythmien; bei ihnen war die Inzidenzrate um das 3,5-Fache erhöht. Diese Vorbelastung

spielte jedoch bei allen anderen Endpunkten keine Rolle. Ebenso wenig hatte die Höhe der Tagesdosis einen Einfluss auf die Ereignisrate.

Diese Analyse, resümieren die Autoren, ist geeignet, ein relatives Risiko zu identifizieren, dennoch bleibt das absolute Risiko bei diesem Patientenkollektiv gering. Eine Limitierung dieser Studie ist die bei dieser Klientel häufige Komedikation mit Antidepressiva, Antipsychotika und Antikonvulsiva, die einen Einfluss auf die Endpunkte haben könnten.

Da global Methylphenidat immer häufiger verschrieben wird, ist der Benefit des Stimulans mit eventuellen Risiken besonders abzuwägen. Insbesondere sollte dies bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern der Fall sein, da sie einem besonders hohen Risiko für Herzrhythmusstörungen unterliegen. Lässt sich bei diesen Patienten die Einnahme von Methylphenidat nicht vermeiden, ist ein engmaschiges Monitoring indiziert.

Quelle

Shin J-Y, et al. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ* 2016;353:i2550.

Reimund Freye, Baden-Baden

Metaanalyse zu Antidepressiva

Bei Kindern und Jugendlichen nur Fluoxetin wirksamer als Placebo

Bei der Behandlung von schweren Depressionen bei Kindern und Jugendlichen scheinen Antidepressiva einer Metaanalyse zufolge keinen klaren Vorteil zu bieten. Eine Ausnahme könnte Fluoxetin sein.

Ungefähr 3% der Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren und 6% der Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren leiden an schweren Depressionen. Im Vergleich zu Erwachsenen sind Heranwachsende mit schweren Depressionen immer noch unterdiagnostiziert und -behandelt, vermutlich auch deshalb, weil sich die Erkrankung mit eher un-

differenzierten Symptomen zeigt, wie Reizbarkeit, aggressivem Verhalten und Schulverweigerung. Obwohl eine Psychotherapie in vielen klinischen Leitlinien als First-Line-Therapie empfohlen wird, kommen zur Behandlung von schweren Depressionen bei Kindern und Jugendlichen häufig Antidepressiva zum Einsatz, Tendenz steigend.