

## Ergebnisbericht:

**„Antidepressive Effektivität, Sicherheit, Verträglichkeit und genetische Vorhersage des Behandlungserfolges einer Lithiumaugmentation bei Patienten mit majorer Depression, die mit Escitalopram behandelt werden“**

**Kurzbezeichnung / Acronym: Escitalopram and lithium augmentation / ELIA-Studie**

**Eudra-CT Nummer: 2008-004182-26**

## Abkürzungen

AE	Adverse event = unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BADO	Basisdokumentation
BDI	Beck's Depression Inventory
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCM	Campus Charité Mitte
CGI	Clinical Global Impression Score
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
EKG	Elektrokardiogramm
FIBSER	Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GRSEB	Global Rating of Side Effect Burden
HAMD-17	Hamilton 17 Depression Rating Skala
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptomatology (Self-rating)
ITT	Intent to treat
LA	Long acting
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
LOCF	Last observation carried forward
M.I.N.I	Mini-International Neuropsychiatric Interview
NNT	Number needed to treat
PE	Phenylephrine
PRISE	Patient Rated Inventory of Side Effects
PVC	Polyvinyl chloride
PVDC	Polyvinylidene chloride
QLESQ-18	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RR	Blutdruck
SAE	Serious Adverse Event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor = Serotonin Wiederaufnahmehemmstoff
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse event = Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung
TCA	trizyklischer Antidepressiva
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschter Arzneimittelleffekt
V	Visite
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry

### 1) Name of Sponsor/Company

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

### 2) Name of Finished Product

Kombinationstherapie aus Escitalopram (Handelsware) und Lithiumcarbonat (Handelsware)  
(Lithiumaugmentation von Escitalopram)

### 3) Name of Active Substance

Escitalopram und Lithiumcarbonat (Lithiumaugmentation von Escitalopram)

### 4) Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)

entfällt

### 5) Title of Study

Antidepressive Effektivität, Sicherheit, Verträglichkeit und genetische Vorhersage des Behandlungserfolges einer Lithiumaugmentation bei Patienten mit majorer Depression, die mit Escitalopram behandelt werden.

### 6) Investigators

Leiter der klinischen Prüfung gemäß §40, Absatz 1, Nr. 5:

Prof. Dr. med. Mazda Adli

Prüfzentren und Prüfer:

1. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Mazda Adli)

2. St. Hedwig-Krankenhaus, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité, Große Hamburger Straße 5 – 11, 10115 Berlin, (Prof. Dr. med. Meryem Schouler-Ocak)

3. Jüdisches Krankenhaus Berlin, Stiftung des bürgerlichen Rechts, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Heinz-Galinski-Strasse 1, 13347 Berlin (Prof. Dr. med. Tom Bschor)

4. St. Joseph-Krankenhaus, Berlin-Weißensee, Gartenstraße 1  
13088 Berlin (Herr PD Dr. med. Frank Godemann)

5. Humboldt-Klinikum, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Station 04, Am Nordgraben 2, 13509 Berlin (Dr. med. Ramona Pietsch)
6. Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Rubensstraße 125, 12157 Berlin (Dr. med. Alexandra Lingesleben)
7. Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14059 Berlin (Dr. med. Andre Kwalek; Prof. Dr. med. Tom Bschor)
8. Friedrich von Bodelschwingh-Klinik, Landhausstraße 33-35, 10717 Berlin (Prof. Dr. med. Friedel Reischies)
9. Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Herzbergstr. 79, 10365 Berlin (Dr. med. Samuel Elsner, Dr. med. Henriette Meyer)
10. Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik/Gerontopsychiatrie, Vivantes Wenckebach-Klinikum, Wenckebachstraße 23, 12099 Berlin (Dr. med. Christoph Richter)
11. Fliedner-Klinik Berlin, Ambulanz und Tagesklinik, Markgrafenstraße 34, 10117 Berlin (Dr. med. Dipl. Psych. Brigitte Schulz-Ratei)
12. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig, (Prof. Dr. med. Hubertus Himmerich)

## **7) Study centre(s)**

1. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Mazda Adli)
2. St. Hedwig-Krankenhaus, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité, Große Hamburger Straße 5 – 11, 10115 Berlin, (Prof. Dr. med. Meryem Schouler-Ocak)
3. Jüdisches Krankenhaus Berlin, Stiftung des bürgerlichen Rechts, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Heinz-Galinski-Strasse 1, 13347 Berlin (Prof. Dr. med. Tom Bschor)
4. St. Joseph-Krankenhaus, Berlin-Weißensee, Gartenstraße 1  
13088 Berlin (Herr PD Dr. med. Frank Godemann)
5. Humboldt-Klinikum, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Station 04, Am Nordgraben 2, 13509 Berlin (Dr. med. Ramona Pietsch)
6. Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Rubensstraße 125, 12157 Berlin (Dr. med. Alexandra Lingesleben)
7. Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14059 Berlin (Dr. med. Andre Kwalek; PD. Dr. med. Tom Bschor)
8. Friedrich von Bodelschwingh-Klinik, Landhausstraße 33-35, 10717 Berlin (Prof. Dr. med. Friedel Reischies)
9. Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Herzbergstr. 79, 10365 Berlin (Dr. med. Samuel Elsner, Dr. med. Henriette Meyer)

10. Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik/Gerontopsychiatrie, Vivantes Wenckebach-Klinikum, Wenckebachstraße 23, 12099 Berlin (Dr. med. Christoph Richter)

11. Fliedner-Klinik Berlin, Ambulanz und Tagesklinik, Markgrafenstraße 34, 10117 Berlin (Dr. med. Dipl. Psych. Brigitte Schulz-Ratei)

12. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig, (Prof. Dr. med. Hubertus Himmerich)

## **8) Publication (reference)**

Folgende Publikationen entstammen aus der gepoolten Analyse der ELIA-Studie mit einer prospektiven Kohortenstudie zur Lithiumaugmentation von Antidepressiva (für die gepoolte Analyse besteht ein positives Ethik-Votum von LAGeSo-Berlin für ELIA-Studie (Geschäftszeichen: 08 / 0572-ZS EK 12) und von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin für die ALIA-Studie (EA-Nr.: EA1/065/09)):

Buspavanich P, Behr J, Stamm T, Schlattmann P, Bschor T, Richter C, Hellweg R, Heinz A, Berger M, Hindinger C, Rentzsch J, de Millas W, Jockers-Scherübl MC, Bräunig P, Adli M\*, Ricken R\*. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2019 May 15; 251:136-140. (IF: 3.892)

Bopp SK\*, Heilbronner U\*, Schlattmann P, Mühleisen TW, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Stamm TJ, Merkl A, Herms S, Köhler S, Sterzer P, Hellweg R, Heinz A, Cichon S, Lang UE, Schulze TG, Adli M\*, Ricken R\*. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Dec; 29:211-221. (IF: 4.550)

Ricken R, Busche M, Schlattmann P, Himmerich H, Bopp S, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Cytokine serum levels remain unchanged during lithium augmentation of antidepressants in major depression. J Psychiatr Res. 2018 Jan; 96:203-208. (IF: 4.158)

Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Elstner S, Stamm TJ, Schulz-Ratei B, Lingesleben A, Reischies FM, Sterzer P, Borgwardt S, Bauer M, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Ghrelin Serum Concentrations Are Associated with Treatment Response During Lithium Augmentation of Antidepressants. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Sep 1;20(9):692-697. (IF: 3.981)

Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Bauer F, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. Psychoneuroendocrinology. 2016 Sep;71:31-5. (IF: 4.788)

Fakhri H\*, Ricken R\*, Adli M\*, Fajol A, Walter M, Föller M, Berlin Research Network of Depression, Lang F, Lang UE (2014). Impact of Lithium Treatment on FGF-23 serum concentrations in depressive patients. J Clin Psychopharmacol. 2014 Dec;34(6):745-7. (IF: 3.243)

Ricken R, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S, Koehler S, Nase S, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Heinz A, Rapp MA, Borgwardt S, Hellweg R, Lang UE (2013): Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. J Clin Psychopharmacol. 2013 Dec;33(6):806-9. (IF: 3.761)

## **Weitere Publikationen in Vorbereitung**

## 9) Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed

Der erste Patient wurde am 30. April 2009 eingeschlossen, der letzte Patient erhielt am 03. August 2012 die letzte Studienvisite.

## 10) Phase of development

klinische Phase II/III-Studie

Im Rahmen der Studie wurde eine leitlinienkonforme Kombinationsbehandlung mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln (als normale Handelsware) innerhalb der Indikation und innerhalb des zugelassenen Dosisbereiches durchgeführt.

## 11) Objectives

30-40% der an Depression erkrankten Patienten respondieren nicht auf die zuerst verordnete Pharmakotherapie. Über 50% dieser Nonresponder respondieren nicht auf einen weiteren, andersartigen Therapieversuch (Rush et al 2006; Trivedi et al 2006). Von den Patienten, die auf den ersten Behandlungsversuch ansprechen erreichen über 50% keine vollständige Remission und zeigen Residualsymptome (Bauer et al 2002a; Frank et al 1991; Greden 2001).

Viele dieser Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf der Erkrankung (Bauer et al 2002b; Paykel et al 1995; Rush et al 1999). Diese Patienten dürften etwa 10-30% der Patienten mit "Major Depression" ausmachen, welche 40-50% der Behandlungsressourcen beanspruchen (Fava et al 2003). Aus diesem Grund sollten Behandlungsoptimierungsstrategien, wie z.B. die Lithiumaugmentation, an kritischen Behandlungspunkten frühzeitig in Erwägung gezogen werden.

Die Lithiumaugmentation hat wiederholt ihre Effektivität bei therapieresistenter Depression gezeigt und gehört zu den bestbelegten Augmentationsstrategien (Bauer et al 2002a; Crossley & Bauer, 2007). Eine Metaanalyse aus unserem Hause von 10 randomisierten placebokontrollierten Studien zeigte eine gute Evidenz für Lithium als eine effektive Augmentationstrategie bei Patienten mit depressiver Störung, mit einer odds ratio von 3,11, einer number needed to treat (NNT) von 5 und einer signifikant höheren Response-Rate im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (41.2% vs. 14.4.%) (Crossley and Bauer 2007). Die jüngste Metaanalyse von 2014 differenziert nach Augmentation von trizyklischen Antidepressiva (odds ratio 2,8) und SSRI (odds ratio 3,06) und bestätigt die positive Befundlage mit einer odds ratio von 2,89 über alle eingeschlossenen Studien (Nelson et al. 2014). Als eine der Kardinalursachen für therapieresistente Depressionen werden unsystematische Therapieverläufe mit einer inadäquat durchgeführten Pharmakotherapie angesehen.

Die Augmentation mit Lithium bei Nonresponse auf Antidepressivamonotherapie bei depressiver Störung ist eine leitliniengestützte gut wirksame und zugelassene Behandlungsmethode (siehe z.B. WFSBP Guidelines zur Behandlung unipolarer Depression; Bauer et al., 2003a).

Obwohl die Lithiumaugmentation ein Verfahren mit bislang sehr guter Evidenzlage (Crossley & Bauer 2007) und mit einer Responderate von 50% verbunden ist, wird sie in der Praxis heute nur zurückhaltend eingesetzt. Ursache sind Anwendungsunsicherheiten aufgrund des engen therapeutischen Fensters sowie befürchtete Nebenwirkungen, wie z.B. Tremor, Gewichtszunahme oder Nephrotoxizität.

Bei der von uns vorgelegten Untersuchung handelt sich um eine Studie zur Optimierung einer Standardtherapie (Lithiumaugmentation von Antidepressiva). Untersucht wird die Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit der Lithiumaugmentation des Antidepressivum Escitalopram. Bislang existieren keine Untersuchungen zur Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit der Lithiumaugmentation des in der Praxis häufig verschriebenen Antidepressivum Escitalopram.

Bei Escitalopram handelt es sich um die Weiterentwicklung des Selektiven- Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffes (SSRI) Citalopram. Es gibt Evidenz für eine anderen SSRI und SNRI (Venlafaxin, Duloxetine) überlegene Wirksamkeit von Escitalopram (Kennedy et al., 2006; Montgomery et al., 2006; Wade et al., 2007). Bei Escitalopram handelt es sich damit um den gegenwärtig modernsten Vertreter einer in der Praxis häufig verschriebenen Substanzgruppe.

Die meisten Untersuchungen zur Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit der Lithiumaugmentation von Antidepressiva untersuchen die heterogene Gruppe trizyklischer Antidepressiva (TCA) oder die Augmentation von Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen aus zum Teil unterschiedlichen Substanzklassen (z.B. TCA und SSRI). Bezüglich der Lithiumaugmentation von einzelnen selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmstoffen (SSRI) existieren bislang immer noch zu wenig Studien (Bauer et al., 2003a, 2007).

SSRI und TCA haben sehr unterschiedliche Rezeptor-, Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofile. SSRI unterscheiden sich erheblich in Ihrer chemischen Struktur, pharmakodynamischen / -kinetischen Eigenschaften und ihren Wirkmechanismen (z.B. bzgl. Rezeptorspezifität, Rezeptor-spektrum, Halbwertszeit) und damit in Ihrem Nebenwirkungsspektrum. Die Ergebnisse bezüglich Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit einer Lithium-augmentation lassen sich somit innerhalb der Substanzklasse nicht vollständig von einer Substanz auf die andere übertragen.

Bei der von uns vorgelegten Studie handelt es sich um die erste Studie zur Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit der Lithiumaugmentation von Escitalopram und um die bislang größte Studie zur Lithiumaugmentation eines selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmers überhaupt.

#### **Primäre Hypothese:**

Die Lithiumaugmentation ist eine effektive, Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram. Effektivität liegt vor bei einer Responserate von > 40%. Response ist definiert als 50% Score-Reduktion von Baseline oder Punktwert  $\leq 7$  auf der Hamilton 17 Depression Rating Skala (HAMD-17; Hamilton, 1960).

#### **Sekundäre Hypothese:**

Die Lithiumaugmentation ist eine sichere und gut verträgliche Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram.

Die im Protokoll beschriebenen pharmakogenetischen Analysen werden hier nicht berichtet. Eine alleinige Auswertung dieser Daten der ELIA Studie ist aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht sinnvoll. Die Daten werden im Rahmen einer gepoolten Analyse in einem größeren Sample untersucht, bei der das Sample der ELIA-Studie nur einen kleinen Anteil bildet (die Rekrutierung für diese Studie ist aktuell noch laufend). Die Auswertung erfolgt gemeinsam mit dem Sample der ALIA-Studie, einer Studie zur pharmakogenetischen Response- und Nebenwirkungsprädiktion der Lithiumaugmentation bei unipolarer Depression der AG Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (CCM) der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die gemeinsame Auswertung wurde genehmigt von der für die ELIA-Studie zuständigen Ethikkommission des LAGeSo Berlin (Geschäftszeichen: 08 / 0572-ZS EK 12) und der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA-Nr.: EA1/065/09).

## **12) Methodology**

Es handelt sich um eine, prospektive, einarmige, offene längsschnittliche Multicenter-Studie (klinische Phase II / III-Studie) mit explorativem Charakter und historischen Kontrollen zur Evaluierung der Effektivität der Lithiumaugmentation. Ferner wird explorativ die Sicherheit der Lithiumaugmentationstherapie untersucht. Untersucht wird ein sequentieller Behandlungsablauf. Der Studie voraus geht eine Screening-Phase zur Identifizierung von Patienten, die auf eine Monotherapie mit Escitalopram nicht ausreichend ansprechen (dies geschieht während der üblichen Routineversorgung in den Studienzentren\*). Zum Einschluss in die Studie müssen die Patienten mindestens 4 Wochen (also eine zur Evaluation der antidepressiven Therapieresponse ausreichende Zeit) mit Escitalopram in ausreichender Dosierung (mindestens 10mg/die) vorbehandelt sein.

Zur Identifizierung geeigneter Patienten werden in der Screeningphase die Ein- und Ausschlusskriterien und die schwere der depressiven Symptomatik bestimmt (V0\*). Sobald die Pat mindestens vier Wochen mit Escitalopram unter ausreichender Dosierung (mindestens 10mg) vorbehandelt sind, wird die Baseline-Untersuchung (Visite1, T1) durchgeführt und die Studie beginnt.

**Step 1 (Screening):** Escitalopram Monotherapie, minimale Monotherapie-Dauer von 4 Wochen.

**Step 2 (Studie):** Lithium Augmentation [plus Escitalopram], wenn Patienten nach Step1 keinen ausreichenden Behandlungserfolg erzielt haben (HAMD-17 größer/gleich 12). Beginn der Studie ist Step 2 (T1) (siehe Flow Chart, Abbildung 1).

Der **Endpunkt** der Studie ist erreicht nach 4 Wochen Lithiumaugmentation (T5). **Response** ist definiert als 50% Scorereduktion von Baseline oder Wert  $\leq 7$  auf der 17-item Hamilton Depression Rating Skala (HAMD-17).

Die Studiendauer bis T5 beträgt 4 Wochen. In der Praxis kann es in Einzelfällen länger dauern adäquate Lithiumspiegel zu erreichen. Sofern nach 4 Wochen (T5) kein adäquater Lithiumspiegel erreicht wurde gibt es eine optionale Verlängerung bis ein adäquater Lithiumspiegel erreicht wurde – dies wird in wöchentlichen Visiten (analog zu T5) geprüft. Als adäquater Lithiumspiegel gilt das Vorliegen eines Lithium-Serumspiegels von mindestens 0,5 mmol/l über mindestens zwei Wochen.

### Flow Chart: Escitalopram - Lithium Augmentation Study (ELIA-Study)

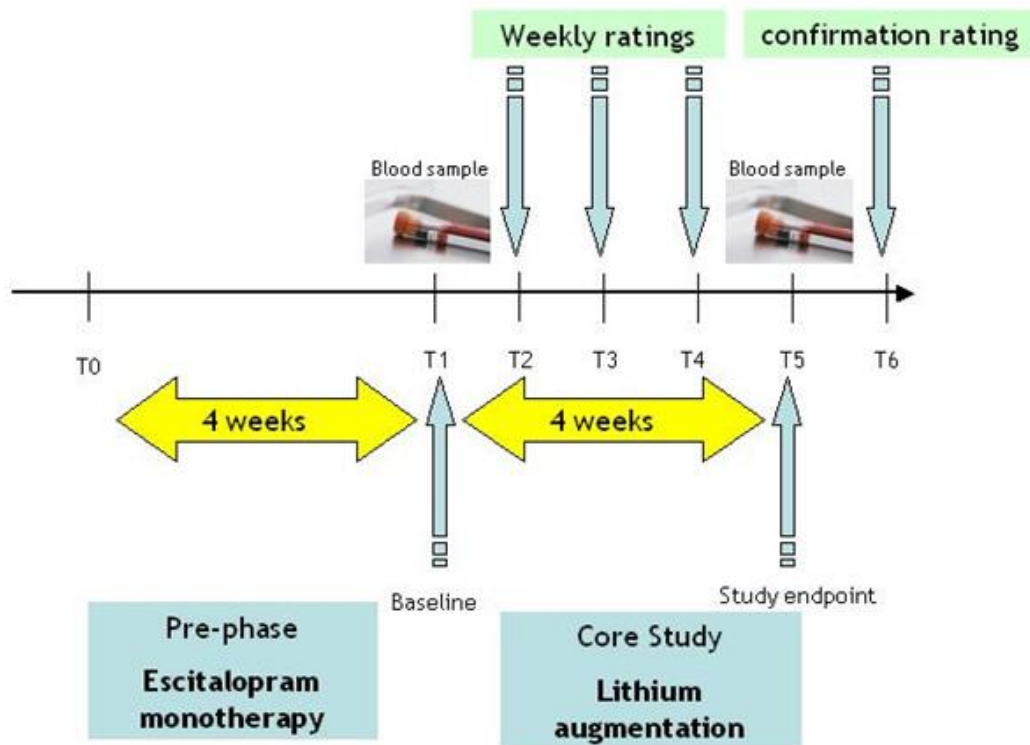


Abbildung 1: Study Flow Chart ELIA-Studie

Tabelle 1: Übersicht über die Studienprozeduren

Woche	-4	0	1	2	3	4	Optional: wöchentliche Visiten bis ein adäquater Lithiumspiegel erreicht ist
Studienphase	Screening		Studie				Optionale Verlängerungs- phase
Visite	V0	V1 (Baseline)	V2	V3	V4	V5	V6
Einschluss-/ Ausschluss-kriterien	X	X					
Basisdokumentation (BADO)		X					
Einverständnis- erklärung		X					
Extra- Einverständnis-		X					

erklärung für Lithiumtherapie							
M.I.N.I.		X					
IDS-SR		X	X	X	X	X	(x)
CGI	X	X	X	X	X	X	(x)
CTQ		X					
HAMD-17	X	X	X	X	X	X	(x)
AE-Report (adverse events)		X	X	X	X	X	(x)
FIBSER/ GRSEB		X	X	X	X	X	(x)
PRISE		X	X	X	X	X	(x)
BDI II	X	X	X	X	X	X	(x)
QLESQ-18		X				X	
Vitalzeichen (RR/Puls)		X	X	X	X	X	(X)
EKG (12-polig)		X				X	
Gewicht		X				X	
Größe		X				X	
Waist/hip – ratio		X				X	
Serum							
Schwangerschaftstest		X					
TSH, Hämatologie, Calcium, Kreatinin- Clearance, Leberpara-meter (AST, ALT, GGT, AP, Bilirubin), Urin- Analyse		X				X	
Lithium und Kreatinin		X Tag 3-4, X Tag 6	X	X	X	X	X
Natrium, Kalium		X	X	X	X	x	X
Einnahme der Studienmedikation		X	X	X	X	x	X
Blutentnahme Pharmakogenetik		X				x	

Legende: BADO = Basisdokumentation. M.I.N.I. = Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al, 1998). IDS-SR = Inventory of Depressive Symptomatology (Self-rating). CGI = Clinical Global Impression Score. CTQ = Childhood Trauma Questionnaire (Bernstein et al., 2003). HAMD-17 = Hamilton 17 Depression Rating Skala. AE = Adverse Event. FIBSER = Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating. GRSEB = Global Rating of Side Effect Burden. PRISE = Patient Rated Inventory of Side Effects. BDI II = Beck's Depression Inventory. QLESQ-18 = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. RR = Blutdruck. EKG = Elektrokardiogramm. TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon. AST = Aspartat-Aminotransferase. ALT = Alanin-Aminotransferase. GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase. AP = Alkalische Phosphatase.

### 13) Number of patients (planned and analysed)

Die Fallzahlplanung wurde auf Basis der Arbeit von Bauer et al. (2003b) durchgeführt. In dieser Metaanalyse wird eine Responserate der Lithiumaugmentation von 45 % und für die Placebobehandlung von 18 % ( $p < 0.001$ ) angegeben. In konservativer Herangehensweise ergibt sich daraus eine Responderrate für die Nullhypothese (Placebobehandlung) von 20 % vs. der unter Treatment (Lithiumaugmentation) von 40 %.

Die Berechnung mit nQuery 7.0 –erbrachte für ein einarmiges Studiendesign (Power 80 %, Signifikanzniveau 0,050, Nullhypothese 0,200, Alternativhypothese 0,400 bei zweiseitiger Testung mittels Chi2- test ) 36 auswertbare Patienten.

Unter der Annahme, dass etwa 20 % Drop-outs und zu erwarten sind, müssen 45 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Unter Berücksichtigung eines Sicherheitsmargins von 5 weiteren Fällen, wird eine Fallzahl von 50 Patienten angestrebt.

$N(\text{Auswertbare}) = 36$

$N(\text{Einzuschließende}) = 36 / 0.8 \sim 45$

### 14) Diagnosis and main criteria for inclusion



### **Einschlusskriterien**

- Unipolare Major Depression
- Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie
- HAMD-17  $\geq 12$
- Unzureichendes Ansprechen auf eine antidepressive Monotherapie und Indikation für eine Lithiumaugmentation
- Mindestalter: 18 Jahre
- Negativer Schwangerschaftstest
- Unfruchtbarkeit oder eine hocheffektive Methode der Schwangerschaftsverhütung (Pearl - Index  $< 1\%$  (Pearl, 1993)) oder Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:
  - nicht-gebärfähige weibliche Studienteilnehmerin: z. B. Hysterektomie, bilateraler Oophorektomie, bilateraler Tubenligatur, Menopause seit  $\geq 2$  Jahre
  - gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer unter hocheffektiver Kontrazeption (definiert als Pearl-Index  $< 1$ ): Enthaltbarkeit, Intrauterine Verhütungsmethode, Pille, Hormonspirale, Hormon-implantat, Transdermalpflaster, Kombination zweier Barrieremethoden, Partner ist steril und der einzige Partner des Studienteilnehmers
- Ärztlich bestätigte Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis (laut AMG §40 (1) 3b)
- Keine Teilnahme an einer anderen AMG-Studie (1 Monat vor) und während der Studienteilnahme

### **Ausschlusskriterien**

- Psychotische Symptome, aktuell
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Frauen im gebärfähigen Alter und Männer im zeugungs-fähigen Alter ohne Anwendung einer hocheffektiven Schwangerschaftsverhütungsmethode (Pearl-Index  $< 1\%$ )
- Kontraindikation gegen eine Therapie mit Lithium (z.B. schwere Niereninsuffizienz, pathologisches TSH oder relevante EKG Veränderungen) – für Liste der Kontraindikationen siehe Fachinformation im Anhang
- Laborwerte u./o. EKG Befund, die gegen eine Lithiumeinnahme sprechen
- depressives Syndrom aufgrund einer nicht-psychiatrischen bzw. im Rahmen einer weiteren Achse-I-Diagnose
- Diagnose einer Demenz oder einer organischen Gehirnerkrankung
- Diagnose einer Substanzabhängigkeit und in den letzten 6 Monaten Konsum der Substanz (ausgenommen Coffein und Nikotin)
- Diagnose einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)

## **15) Test product, dose and mode of administration, batch number**

Die Patienten erhielten die Studienmedikation im Rahmen der üblichen Krankenversorgung – d.h. während stationärer Behandlung erfolgte die Versorgung über die Krankenhausapotheke und während der ambulanten Behandlung über die „normale“ öffentliche Apotheke nach Ausstellung eines Rezeptes durch den behandelnden Arzt. Es gab keine gesonderte Studienmedikation.

Die in dieser Studie verwendete Medikation ist eine in dieser Indikation zugelassene Behandlung, welche konform mit internationalen Behandlungsleitlinien ist.

- A) Escitalopram: Zu Beginn der Studie war der Handelsname von Escitalopram Ciprallex, im Studienverlauf wurden in Deutschland Generika zugelassen. Es liegen zwei Dosierungseinheiten vor (10mg, 20mg). Die übliche Dosierung von Escitalopram für die Behandlung depressiver Episoden beträgt einmal täglich 10mg und kann bis 20mg erhöht werden. Für Dosen über 20mg wurde die Sicherheit nicht gezeigt. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer; ATC-Code: N 06 AB 10. Es bestehen keine Inkompatibilitäten. Die Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten. (Verpackung z.B.: Blister: Weiß;

PVC/PE/PVdC/Aluminium Blister, in einem Umkarton verpackt; 20 N 1, 50 N 2, 100 N 3 Tabletten. Klinikpackungen mit 140 (5\_ 28) Tabletten, Polypropylen-Behältnis mit 100 Tabletten.)

- B) Lithiumcarbonat: Für Lithiumcarbonat existieren 3 Generika: Quilonum retard (Menge des Salzes pro Tablette:450mg), Hypnorex retard (Menge des Salzes pro Tablette:400mg) und Lithium Apogepha. (Menge des Salzes pro Tablette:295mg). In der Studie wurde Quilonum retard verwendet (Retardtablette enthält 450 mg Lithiumcarbonat (entsprechend 12,2 mmol Lithium. Sonstige Bestandteile: Lactose). Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychopharmakon, Lithiumsalz; ATC-Code: N05AN01. Es bestehen keine Inkompatibilitäten. Die Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten. (Verpackung z.B.: Es wurden Klinikpackungen mit 300 (3\_mal 100) Retardtabletten und 500 (10\_ mal 50) Retardtabletten verwendet.)

Lithiumcarbonat wird nach dem Serumspiegel dosiert. Der empfohlene Serumspiegel beträgt 0,5-0,8 mmol/l. Steady-State Bedingungen sind nach 5 Tagen erreicht. Im Folgenden ist eine standardisierte Dosierungsempfehlung aufgeführt. Zur besseren Verträglichkeit ist nach klinischem Ermessen eine langsamere Aufdosierung möglich. Bei älteren Patienten wird eine Einstellung im unteren therapeutischen Bereich empfohlen:

**Tabelle 2:** Standardisiertes Prozedere der Lithiumaugmentation

**a) Patienten bis 65 Jahre**

	Lithiumdosis (mmol)	Lithiumserum-spiegel, Kreatinin, Natrium, Kalium
<b>Tag 1</b>	0-0-12	
<b>Tag 2-5</b>	12-0-12	X an Tag 3 oder 4
<b>Tag 6</b>	12-0-12	X
<b>Ab Tag 7</b>	Abhängig von Serumspiegel (0.5-0.8 mmol/l)	X
<b>Wöchentlich</b>		

**b) Patienten älter als 65**

	Lithiumdosis (mmol)	Lithiumserum-spiegel, Kreatinin, Natrium, Kalium
<b>Tag 1</b>	0-0-6	
<b>Tag 2-5</b>	6-0-6	X an Tag 3 oder 4
<b>Tag 6</b>	6-0-6	X
<b>Ab Tag 7</b>	Abhängig von Serumspiegel (0.5-0.8 mmol/l)	X
<b>Wöchentlich</b>		

**16) Duration of treatment**

4 Wochen. Sofern nach 4 Wochen kein adäquater Lithiumspiegel erreicht wurde gibt es eine optionale Verlängerung bis ein adäquater Lithiumspiegel erreicht wurde. Als adäquater Lithiumspiegel gilt das Vorliegen eines Lithium-Serumspiegels von mindestens 0,5 mmol/l über mindestens zwei Wochen.

**17) Reference therapy, dose and mode of administration, batch number**

entfällt

**18) Criteria for evaluation: Efficacy, Safety**

### **Primäre Zielparameter:** Hamilton 17 Depression Rating Skala (HAMD-17)

Primäres Ziel ist, die Effektivität der antidepressiven Therapie mit Escitalopram und Lithiumaugmentation zu beurteilen. Primäre Zielgröße für die Effektivität der antidepressiven Therapie ist die Responserate. Response ist definiert als 50% Score-Reduktion von Baseline oder Wert  $\leq 7$  auf der Hamilton 17 Depression Rating Skala.

Veränderungen im HAMD-17, CGI (Guy, 1976), BDI-II (Beck, Steer & Brown, 1996) und IDS (Rush et al, 1986) & Rush et al, 1996) Wert werden zur Effektivitätsmessung durchgeführt.

### **Sekundäre Zielparameter:**

QLESQ-18 (Endicott et al, 1993 & Ritsner et al, 2005); FIBSER/GRSEB (Wisniewski et al, 2006); PRISE (Fava et al, 2003); Adverse Event Recording.

Der Einfluss der Lithiumaugmentation von Escitalopram auf die Lebensqualität wird gemessen mit dem Quality of Life Questionnaire (QLESQ-18).

Sicherheit, Toleranz und Akzeptanz der Behandlung werden gemessen mit FIBSER/GRSEB, PRISE und Adverse Event Recording.

## **19) Statistical methods**

Die erhobenen Daten wurden entsprechend des Intention-to-Treat- (ITT) und Per-Protocol- (PP) Prinzips ausgewertet. Bei ITT wurde die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode angewendet. Zur Prüfung der primären Hypothese wird bewertet, ob die Responserate, definiert als HAMD-17-Summenscorereduktion  $> 50\%$  von Baseline zu letzter Visite über  $40\%$  liegt. Für die bewertende Analyse des primären Ziels (Hauptzielgröße, primärer Endpunkt) betrachtet man ein Konfidenzintervall für die Responserate (KI 95%). Weiterhin wurde die Veränderung in den Wirksamkeitsparametern HAMD-17, BDI-II und CGI mittels T-Test für verbundene Stichproben ausgewertet. Die sekundären Ziele werden explorativ entsprechend ihres Skalen-niveaus und ihrer Verteilungsfunktion mit adäquaten statistischen Methoden ausgewertet. Zur Anwendung kamen der T-Test für verbundenen Stichproben und der Chi-Quadrat-Test. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS (Version 28) ausgeführt, der Software R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, 2021) und dem Paket "binom" (Sundar Dorai-Raj, 2014). Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0.05$  gesetzt.

## **20) Summary – Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion**

### **Sample Description / Stichprobenbeschreibung**

Es wurden insgesamt 53 Patienten in die Studie eingeschlossen (informed consent). Zwei (2) Patienten nahmen keine Studienmedikation ein (Studienabbruch: Grund: 1 x Diagnosewechsel Bipolare Störung; 1 x keine Angabe von Gründen / „lost to follow up“). 51 Patienten konnten in die Intention-To-Treat (ITT) - Auswertung aufgenommen werden (von diesen Patienten lag wenigstens eine Studienvsiste nach der Baseline-Untersuchung vor und wenigstens eine Dosis Studienmedikation Lithiumcarbonat und Escitalopram wurde eingenommen). Von diesen 51 Patienten beendeten 4 Patienten die Studie vorzeitig und erreichten nicht eine mindestens vierwöchige Behandlung (V1-V5) mit Lithiumaugmentation (3 mal Studienende nach V2 - Gründe: 1 x Suizid; 2 x „lost to follow up“; und einmal nach V3 – Grund: lost to follow up\*; bei der letzten Visite ergaben sich keine Hinweise auf höhergradige Nebenwirkungen als Grund für das vorzeitige Studienende; diese Patienten waren Non-Responder und erreichten keine suffizienten Lithiumspiegel), ein (1) Patient erhielt eine unerlaubte Medikationsänderung (für Therapieansprechen möglicherweise relevante Aufdosierung von Escitalopram, der Pat. hatte suffiziente Lithiumspiegel und war Responder) und 6 weitere Patienten erreichten keine suffizienten Lithiumspiegel (davon erhielt ein Patient ebenfalls eine unerlaubte Medikationsänderung, und zwar: aufgrund von Unwirksamkeit wurde 3 Tage vor der letzten Visite das Antidepressivum umgestellt; der Pat war Nonresponder) – diese Patienten wurden nicht in die Per-Protocol (PP) – Auswertung aufgenommen. Somit

erhielten 40 Patienten als Completer eine protokollgemäße Behandlung (mindestens vier Wochen Behandlung mit Lithiumaugmentation und suffizienter Lithiumspiegel, keine unerlaubte Medikationsänderung) und konnten in die Per Protocol (PP) - Auswertung aufgenommen werden. Die klinische Beschreibung der Studienpopulationen PP und ITT ist Tabelle 3 zu entnehmen.

*\*Anmerkung: Für einen Pat., der die Studie vorzeitig beendete lagen nach der dritten Woche keine Informationen mehr vor (lost to follow up). Bei dem Pat. wurde bei V2, also nach einer Woche Lithiumaugmentation „Händetremor“ mit „wahrscheinlichem Zusammenhang zu Lithiummedikation“ angegeben und bei V3 „Händetremor“ mit Zusammenhang „fraglich, da neu gestellte Diagnose: Morbus Parkinson (primäres Parkinson Syndrom mit mäßig schwerer Beeinträchtigung)“.*

**Tabelle 3:** Klinische Beschreibung der Intention to Treat und Per Protocol Studienpopulation

	Intention to Treat (ITT)			Per Protocol (PP)		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
<b>Schwere der Depression bei Baseline als HAMD-17 Summenscore</b>	51	20.55	5.04	40	21.00	4.90
<b>Alter in Jahren</b>	51	46.10	12.87	40	47.85	12.54
<b>Somatische Komorbidität als Charlson Comorbidity Index (CCI)</b>	51	0.29	1.10	40	0.28	1.09
<b>Lithiumspiegel in mmol/l (letzte Visite)</b>	51	0.67	0.17	40	0.69	0.15

	Intention to Treat (ITT)		Per Protocol (PP)	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	30	58.8	24	60.0
Männlich	21	41.2	16	40.0
gesamt	51	100.0	40	100.0
<b>Diagnose (ICD 10)</b>				
Rezidivierende depressive Störung (F 33)	31	60.8	24	60
Depressive Episode (F 32)	20	39.2	16	40
gesamt	51	100.0	40	100
<b>Dauer der aktuellen Episode:</b>				
weniger als 6 Monate	16	31.4	14	35.0

weniger als 2 Jahre	18	35.3	13	32.5
mehr als 2 Jahre	13	25.5	10	25.0
gesamt / keine Angaben	47 / 4	92.2 / 7.8	37 / 3	92.5 / 7.5

#### Behandlung

ambulant	20	39.2	16	40.0
stationär	31	60.8	24	60.0
gesamt	51	100.0	40	100.0

*Legende: Die Schwere der somatischen Komorbidität wurde erfasst mit dem Charlson Comorbidity Score (Quan et al., 2011); CCI = Charlson Comorbidity Index. Baseline ist die erste Visite unter Escitalopram Monotherapie vor Beginn der Lithiumaugmentation. HAMD-17 = Hamilton 17 Depression Rating Skala . ICD 10 = International Classification of Diseases (WHO, 1992).*

### **Efficacy Results, Auswertung Effektivität**

**Primäre Hypothese:** Die Lithiumaugmentation ist eine effektive, Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram. Effektivität liegt vor bei einer Responserate von > 40%. Response ist definiert als 50% Score-Reduktion von Baseline oder Punktwert ≤7 auf der Hamilton 17 Depression Rating Skala

#### Ergebnis:

- A) ITT:** In der ITT-Analyse (last observation carried forward; LOCF-Methode; alle dropouts waren Non-Responder) wurden alle Patienten untersucht, die wenigstens eine Dosis Studienmedikation eingenommen haben. In dieser Gruppe respondierten 25 von 51 Patienten. **Somit ergab sich eine Responserate von 49 %.**
- B) PP:** In der Per Protocol (PP) - Analyse wurden nur Completer untersucht, die eine Protokollgemäße Lithiumaugmentation von Escitalopram erhielten. Die Patienten erhielten eine mindestens vierwöchige Lithiumaugmentation, erreichten suffiziente Lithiumspiegel und erhielten keine unerlaubten Medikationsänderungen. In dieser Gruppe respondierten 24 von 40 Patienten. **Somit ergab sich eine Responserate von 60 %.**

**Es folgt die Betrachtung des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für die Responserate:**

#### A) ITT:

method	x	n	mean	lower	upper
1 agresti-coull	25	51	0.4901961	0.3585732	0.6231924

#### B) PP:

method	x	n	mean	lower	upper
1 agresti-coull	24	40	0.6	0.4457181	0.7367576

**Das unter Ende des KI ist in ITT und PP größer als 20%.**

- ➔ **Die Primäre Hypothese konnte verifiziert werden. Die Lithiumaugmentation ist eine effektive, Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram.**

**Es folgen die Ergebnisse der Auswertung der weiteren Effektivitätsparameter:**

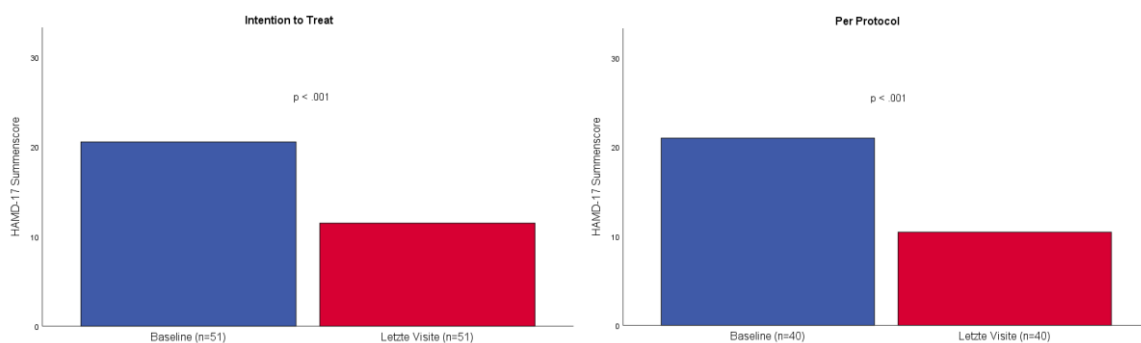
**Tabelle 4:** Effektivitätsparameter als Summen-Score bei Baseline (Escitalopram Monotherapie) und letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram)

	Intention to Treat (ITT)				Per Protocol (PP)			
	<i>n</i>	<i>M (SD)</i> Baseline	<i>M (SD)</i> Letzte Visite	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M (SD)</i> Baseline	<i>M (SD)</i> Letzte Visite	<i>p</i>
<b>HAMD-17</b>	51	20.55 (5.04)	11.49 (6.46)	< .001**	40	21.00 (4.90)	10.45 (2.21)	< .001**
<b>CGI</b>	51	4.61 (0.67)	2.96 (1.48)	< .001**	40	4.63 (0.71)	2.65 (1.44)	< .001**
<b>BDI-II</b>	13	32.00 (9.74)	22.31 (10.59)	.001*	12	31.67 (10.09)	22.42 (11.05)	.002*
<b>IDS-SR</b>	17	42.24 (15.04)	29.82 (15.63)	< .001**	16	42.81 (15.34)	30.44 (15.93)	< .001**
<b>QLESQ-18</b>	15	2.69 (0.65)	3.38 (0.79)	.002*	13	2.72 (0.70)	3.38 (0.81)	.006*

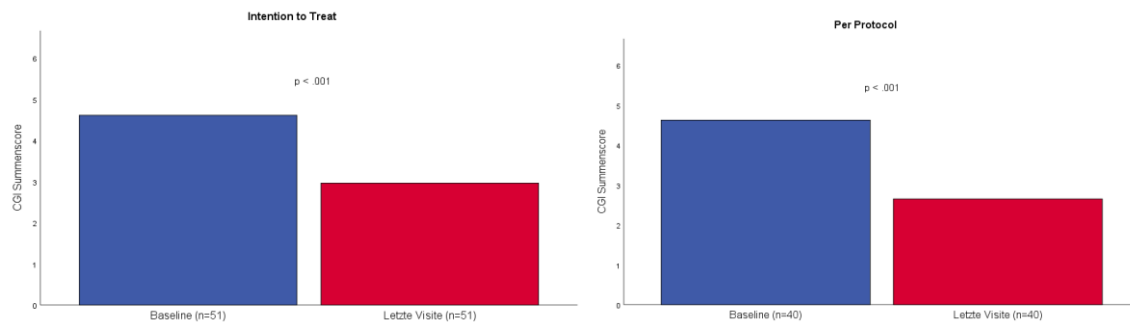
Legende: Mittelwert (*M*) und Standardabweichung (*SD*) sowie der *p*-Wert für den *t*-test für verbundene Stichproben. Letzte Visite gemäß LOCF-Methode (last observation carried forward). HAMD-17 = Hamilton 17 Depression Rating Skala. CGI = Clinical Global Impression. BDI-II = Becks Depression Inventory. IDS-SR = Inventory of Depressive Symptomatology (Self-rating). QLESQ-18 = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. \**p* < .01. \*\**p* < .001.

➔ Bei der Analyse der Effektivitätsparameter zeigte in Fremd- und Selbstratings eine signifikante Abnahme der depressiven Symptomatik während die Lebensqualität im Selbstrating signifikant anstieg.

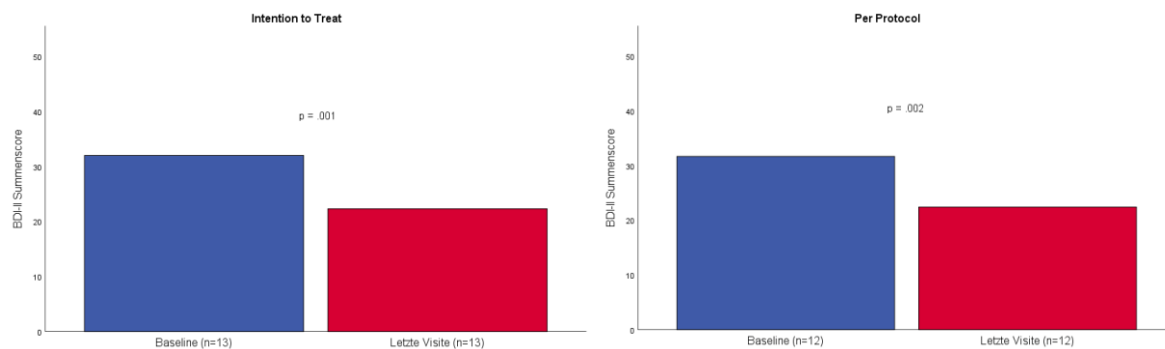
Es folgt die graphische Darstellung der Auswertung der Effektivitätsparameter:



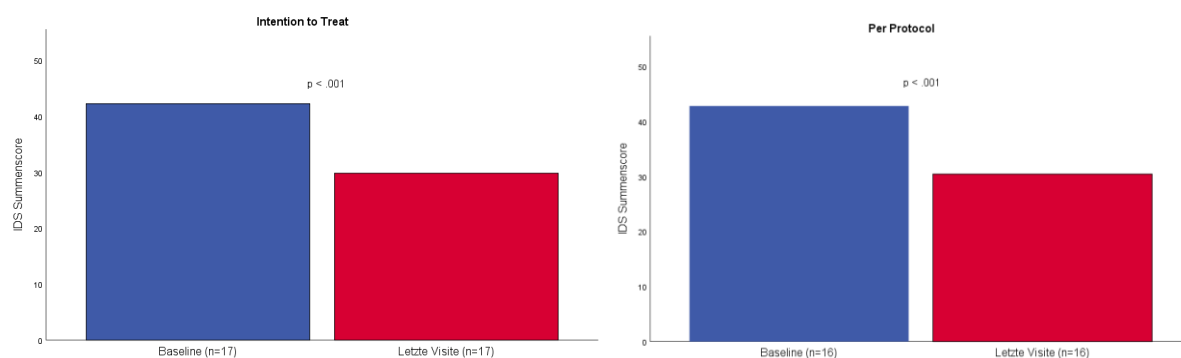
**Figure 2:** Änderung des Summscores auf der Hamilton 17 Depression Rating Skala von Baseline (Escitalopram Monotherapie) zu letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram) in der Intention to Treat (ITT; n=51) und der Per Protocol (PP; n=40) Analyse



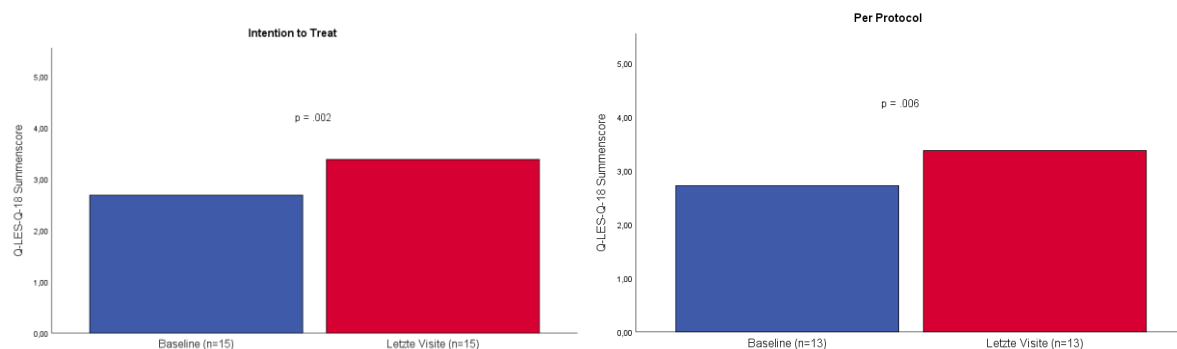
**Figure 3:** Änderung des Clinical Global Impression Scores von Baseline (Escitalopram Monotherapie) zu letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram) in der Intention to Treat (ITT; n=51) und der Per Protocol (PP; n=40) Analyse



**Figure 4:** Änderung des Summenscores auf der Beck-Depressionsskala Skala von Baseline (Escitalopram Monotherapie) zu letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram) in der Intention to Treat (ITT; n=13) und der Per Protocol (PP; n=12) Analyse



**Figure 5:** Änderung des Summenscores auf der „Inventory of Depressive Symptomatology (Self-rating)“ – Skala von Baseline (Escitalopram Monotherapie) zu letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram) in der Intention to Treat (ITT; n=17) und der Per Protocol (PP; n=16) Analyse



**Figure 6:** Änderung des Summenscores auf der Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire von Baseline (Escitalopram Monotherapie) zu letzter Visite (Lithiumaugmentation von Escitalopram) in der Intention to Treat (ITT; n=15) und der Per Protocol (PP; n=13) Analyse

## Safety Results

**Hypothese:** Die Lithiumaugmentation ist eine sichere und gut verträgliche Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram.

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsauswertung wurde mit der ITT-Population durchgeführt.

Im Verlauf der Studie ist ein SAE (serious adverse event; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) und kein SUSAR (suspected unexpected serious adverse event; unerwartetes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) aufgetreten. Bei dem SAE bestand kein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Der SAE (vollendeter Suizid) trat im Zusammenhang mit der Grunderkrankung Depression und einer psychosozialen Belastungssituation auf. Das einzige weitere höhergradige unerwünschte Ereignis war eine sich aus unspezifischer Erkältungssymptomatik entwickelnde Lungenentzündung, die frühzeitig erkannt und antibiotisch behandelt wurde (SAE-Kriterien nicht erfüllt), es bestand kein Zusammenhang mit der Studienmedikation (Pat. ist Completer). Die im Freitext zu jeder Studienvisite angegeben unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechen in Häufigkeit, Art und Schweregrad dem gemäß Fachinformationen und klinischer Erfahrung zu erwartenden bekannten Nebenwirkungsspektrum von Escitalopram und Lithiumcarbonat sowie somatischer und unspezifischer Symptomatik im Rahmen der depressiven Grunderkrankung (gemäß Bewertung durch zwei Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie). Die Behandlung mit Lithium und Escitalopram wurde bei keinem Pat. aufgrund von Nebenwirkungen, EKG- oder Laborveränderungen vorzeitig beendet. Im Verlauf der Studie trat keine Lithiumintoxikation auf. Eine Beeinträchtigung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer i.S.e. Risiko-Nutzen-Abwägung kann nicht angenommen werden.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit und Intensität sowie den Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen unter Escitalopram Monotherapie vor Lithiumaugmentation (erste Visite) und unter Lithiumaugmentation von Escitalopram (letzte Visite) auf einer gestuften Skala von 1 (keine) bis 7 (maximal) erhoben durch einen Selbstrating-Fragebogen (angelehnt an „Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating“ und „Global Rating of Side Effect Burden“ (FIBSER/GRSEB; Wisniewski et al, 2006) aus der STAR\*D-Studie; Fava et al., 2003).

**Tabelle 5:** Häufigkeit, Intensität sowie Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen unter Escitalopram Monotherapie und unter der folgenden Lithiumaugmentation bei 22 Patienten mit Major Depression

	<i>n</i>	<i>M (SD)</i> Escitalopram Monotherapie (Baseline)	<i>M (SD)</i> Lithiumaugmentation von Escitalopram (letzte Visite)	<i>p</i>
Häufigkeit von Nebenwirkungen <sup>1</sup>	22	2,27 (1,72)	3,32 (1,81)	.012*



<b>Intensität von Nebenwirkungen<sup>2</sup></b>	22	2,32 (1,56)	3,18 (1,37)	.015*
<b>Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen<sup>3</sup></b>	22	2,05 (1,33)	2,73 (1,45)	.021*

Legende: Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie der p-Wert für den t-test für verbundene Stichproben. Letzte Visite gemäß LOCF-Methode (last observation carried forward).

<sup>1</sup> Häufigkeit von Nebenwirkungen: 1 = „keine Nebenwirkung“; 2 = „10% der Zeit vorhanden“; 3 = „25% der Zeit vorhanden“; 4 = „50% der Zeit vorhanden“; 5 = „75% der Zeit vorhanden“; 6 = „90% der Zeit vorhanden“; 7 = „die ganze Zeit vorhanden“. <sup>2</sup> Intensität von Nebenwirkungen: 1 = „Keine Nebenwirkung“; 2 = „unbedeutend“; 3 = „mild“; 4 = „moderat“; 5 = „deutlich“; 6 = „schwer“; 7 = „nicht ertragbar“ <sup>3</sup> Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen: 1 = „keine Beeinträchtigung“; 2 = „minimale Beeinträchtigung“; 3 = „milde Beeinträchtigung“; 4 = „moderate Beeinträchtigung“; 5 = „deutliche Beeinträchtigung“; 6 = „schwere Beeinträchtigung“; 7 = „handlungsunfähig durch Nebenwirkungen“; \*p < .05.

➔ **Ergebnis Tabelle 5: die Häufigkeit und Intensität sowie den Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen steigt unter Lithiumaugmentation im Selbstrating an.**

Durch einen weiteren Selbstrating-Fragebogen (angelehnt an PRISE = Patient Rated Inventory of Side Effects aus der STR\*D Studie; Fava et al., 2003) erfolgte (a) die Abfrage von nach Organsystemen geordneten Nebenwirkungen durch Symptomlisten (die Anzahl der zutreffenden Symptome wurde addiert). Weiterhin wurde (b) eine Beurteilung erfragt, ob das schlimmste Symptom als beängstigend eingeschätzt wurde oder nicht.

**Tabelle 6:** (a) Kumulative Anzahl an Symptomen und (b) Einschätzung ob diese als „beängstigend“ eingeschätzt wurden (angelehnt an Patient Rated Inventory of Side Effects (PRISE; Fava et al., 2003) unter Escitalopram Monotherapie und unter der folgenden Lithiumaugmentation bei 20 Patienten mit Major Depression

**a) Kumulative Anzahl an Symptomen**

Organsystem	N	M (SD)	M (SD)	P
		Baseline Escitalopram Monotherapie (erste Visite)	Lithiumaugmentation von Escitalopram (letzte Visite)	
<b>Gastrointestinal<sup>1</sup></b>	20	1.15 (1.23)	0.95 (0.89)	.48
<b>Herz<sup>2</sup></b>	20	0.65 (0.75)	0.60 (0.75)	.67
<b>Haut<sup>3</sup></b>	20	0.95 (0.89)	0.60 (0.88)	.015*
<b>Nervensystem<sup>4</sup></b>	20	1.25 (1.25)	1.25 (1.02)	1.0
<b>Augen/Ohren<sup>5</sup></b>	20	0.60 (0.75)	0.30 (0.47)	.11
<b>Genitalsymptome<sup>6</sup></b>	20	0.60 (0.60)	0.25 (0.55)	.015*
<b>Schlaf<sup>7</sup></b>	20	1.05 (0.61)	0.70 (0.66)	.005* *

<b>Sexuelle Funktionsstörungen<sup>8</sup></b>	20	0.85 (0.67)	0.65 (0.59)	0.104
<b>Andere<sup>9</sup></b>	20	3.05 (1.67)	2.55 (1.67)	.047*

**b) Als „beängstigend“ eingeschätzte Symptome**

<b>Organsystem</b>	<b>n (%)</b> <b>Baseline Escitalopram</b> <b>Monotherapie</b> <b>(erste Visite)</b>	<b>n (%)</b> <b>Lithiumaugmentation</b> <b>von Escitalopram</b> <b>(letzte Visite)</b>
<b>Gastrointestinal<sup>1</sup></b>	1 (5)	1 (5)
<b>Herz<sup>2</sup></b>	1 (5)	1 (5)
<b>Haut<sup>3</sup></b>	2 (10)	2 (10)
<b>Nervensystem<sup>4</sup></b>	1 (5)	2 (10)
<b>Augen/Ohren<sup>5</sup></b>	1 (5)	1 (5)
<b>Genitalsymptome<sup>6</sup></b>	0 (0)	2 (10)
<b>Schlaf<sup>7</sup></b>	3 (15)	4 (20)
<b>Sexuelle Funktionsstörungen<sup>8</sup></b>	4 (20)	4 (20)
<b>Andere<sup>9</sup></b>	7 (35)	4 (20)

*Legende: In b) wurde für den Unterschied von erster zu letzter Visite für die Organsysteme kein p-Werte ermittelt, da dies aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht möglich ist. Der Bericht erfolgt daher deskriptiv wie viele Patienten die schlimmste Nebenwirkung des Organsystems als beängstigend eingeschätzt haben. Die Anzahl der insgesamt als „beängstigend“ eingeschätzten Symptome zeigte keinen signifikanten Unterschied von erster zu letzter Visite ( $p > .05$ ). Die Symptomlisten beinhalten: <sup>1</sup> Diarrhö (Durchfall), Obstipation (Verstopfung), trockener Mund, Übelkeit/Erbrechen. <sup>2</sup> Palpitationen („Herzstolpern“), Schwindel im Stehen, Brustschmerz. <sup>3</sup> Rötung, vermehrtes Schwitzen, Jucken, trockene Haut. <sup>4</sup> Kopfschmerz, Zittern, Koordinationsstörungen, Schwindel. <sup>5</sup> verschwommenes Sehen, Klingeln in den Ohren („Ohrensausen“). <sup>6</sup> Schwierigkeiten beim Wasserlassen, schmerzhaftes Wasserlassen, häufiges Wasserlassen, Unregelmäßigkeiten der Menstruation (Regelblutung). <sup>7</sup> Schwierigkeiten zu schlafen, zu viel Schlaf. <sup>8</sup> Verlust des sexuellen Interesses, Schwierigkeiten einen Orgasmus zu bekommen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen. <sup>9</sup> Angst, Konzentrationsschwierigkeiten, generelles Unwohlsein, Unruhe, Schwäche, verminderte Energie, andere.*

*\* $p < .05$ . \*\* $p < .01$ .*

- ➔ **Ergebnis Tabelle 6: (a) Die Symptomanzahl in den Bereichen Haut, Genitalsymptome, Schlaf und „Andere“ (Angst, Konzentrationsschwierigkeiten, generelles Unwohlsein, Unruhe, Schwäche, verminderte Energie, andere.) nahm unter Lithiumaugmentation von Escitalopram signifikant ab. (b) Die Anzahl an als „beängstigend“ eingeschätzten Symptomen nimmt numerisch bei der Kategorie „Andere“ zugeordneten Symptome ab (-3) und bei „Genitalsymptomen“ möglicherweise zu (+2; in**

dieser Zusammenfassung der numerischen Änderungen werden nur Veränderungen > 1 berichtet). Die Gesamtzahl der als „beängstigend“ eingeschätzten Symptome änderte sich nicht signifikant.

**Zusammenfassendes Ergebnis der Safety-Auswertung in Bezug auf die sekundäre Hypothese: Die Lithiumaugmentation ist eine sichere und gut verträgliche Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram. Sicherheit, Toleranz und Akzeptanz der Behandlung sind zusammenfassend als gut zu bewerten.**

## **Conclusion**

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die Lithiumaugmentation von Escitalopram eine effektive Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram ist. In der Per-Protocol (PP) - Analyse zeigte sich eine Responderate von 60% bei Patienten, die eine protokollgemäße „lege artis“ durchgeführte Lithiumaugmentation mit mindestens 4-wöchiger Behandlungsdauer und suffizienten Lithiumspiegeln über 14 Tage erhielten. Auch die ITT-Analyse im LOCF Ansatz erbrachte eine relativ hohe Responderate von 49 %. In dieser Auswertungsmethode wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Lithiumcarbonat) erhalten haben unabhängig von der Länge und Qualität der Behandlung. Diese „konservative“ Methode bildet eher „real-life“-Behandlungsbedingungen ab und Wirksamkeit wird geringer eingeschätzt als in der Auswertung „optimaler“ Behandlungsverläufe unter Studienbedingungen in der PP-Auswertung. Die primäre Hypothese dieser Studie zu deren Prüfung eine Responderate für die Lithiumaugmentation von mindestens 40% aus historischen Kontrollen zugrunde gelegt wurde konnte damit bestätigt werden. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Erkrankungsschwere unter Lithiumaugmentation sowohl in der Selbst als auch in der Fremdeinschätzung auf unterschiedlichen Skalen. Die Lebensqualität in der Selbstbeurteilung erhöhte sich signifikant.

In der Behandlung traten keine mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Nur vier von 51 Patienten beendeten die Studie vorzeitig ohne dass durch die Studienmedikation bedingte Nebenwirkungen als Grund angegeben wurden. Die hohe Rate an Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen haben (92%) spricht ebenfalls für eine gute Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung. Es sei angemerkt, dass die hohe Sicherheit der Behandlung in dieser Studie auch im Zusammenhang damit zu bewerten ist, dass die Behandlung in mit Lithiumaugmentation erfahrenen Studienzentren erfolgte (psychiatrische Kliniken; ambulante und stationäre Behandlung) und u.a. engmaschige Kontrollen von Lithiumspiegeln, Elektrolyten und renalen Parametern durchgeführt wurden. In der fachärztlichen Fremdeinschätzung der angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigten sich Häufigkeit, Art und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Einklang mit den Fachinformationen und der klinischen Erfahrung in der Depressionsbehandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmstoffen (SSRI) und Lithiumaugmentation. Bei der Auswertung der Selbsteinschätzung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeigte sich, dass die Anzahl angegebener Symptome sich erwartungsgemäß verringerte in den Bereichen, die Überschneidungen mit depressiver Symptomatik haben (Schlaf, Genitalsymptome, unspezifische Symptome). Die Verringerung der Symptomanzahl im Bereich „Haut“ könnte einerseits bedingt sein durch einen transienten Eindosierungs-Effekt von Lithium, der mit Juckreiz verbunden ist (oder über eine weitere Erhöhung der serotonergen Neurotransmission durch Lithium, die zu vermehrtem Schwitzen führt) – andererseits wäre über die psychischen Komponenten von Juckreiz ebenfalls eine Kopplung an depressive Symptomatik denkbar. Die Angabe von als „beängstigend“ eingeschätzten Symptomen verringerte sich in der numerischen Betrachtung ebenfalls erwartungsgemäß bei den unspezifischen „depressionsnahen“ Symptomen. Gegensätzliche Ergebnisse zeigen sich bei der Selbstbeurteilung der Häufigkeit, Intensität und dem Grad der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen – diese steigen unter Lithiumaugmentation an, womit sich wahrscheinlich ein realistisches Bild zeigt, da ja aus einer Monotherapie eine Kombinationstherapie wird und jedes potente Pharmakon auch das Risiko von Nebenwirkungen beinhaltet. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich auch die sekundäre Hypothese bestätigen lässt: Die Lithiumaugmentation von Escitalopram ist eine sichere und gut verträgliche Behandlung bei Patienten mit unzureichendem Behandlungserfolg nach 4 Wochen Monotherapie mit Escitalopram.

## 21) Date of report

09.07.2021

## 22) Literaturverzeichnis

- Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T (2003a): Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 48:440-448.
- Bauer M, Forsthoef A, Baetghe C, Adli M, Berghöfer A, Döpfmer S, Bschor T (2003b): Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:132-139.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ (2002a): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3:5-43.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ (2002b): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 3:69-86.
- binom: Binomial Confidence Intervals For Several Parameterizations. R package version 1.1-1. <https://CRAN.R-project.org/package=binom>
- Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996): Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T et al (2003): Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 27:169-190.
- Crossley NA, Bauer M (2007): Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68:935-940.
- Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R (1993): Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 29:321-326.
- Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al (2003): Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 26:457-494, x.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al (1991): Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 48:851-855.
- Greden JF (2001): The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 16:26-31.
- Guy W (ed): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.
- Hamilton M (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW (2006): Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 31:122-131.
- Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C (2014). A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014 Oct; 168:269-75. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.053. Epub 2014 Jun 2.
- Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A (1995): Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25:1171-1180.
- Pearl R (1933): Factors in human fertility and their statistical evaluation. *Lancet* 222:607-611.
- Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V (2011): Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol* 173:676-682.
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

- Ritsner M, Krus R, Gibel A, Ratner Y, Endicott J. (2005): Validity of an abbreviated quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. *Qual Life Res* 14:1693-1703.
- Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH (1996): The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 26:477-486.
- Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, Fulton CL, Weissenburger JE, Burns CT (1986): The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Preliminary findings. *Psychiatry Res* 18:65-87.
- Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP, Suppes T, et al (1999): Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 60:284-291.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al (2006): Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354:1231-1242.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al (1998): The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 59:22-33.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, McKinney W, Downing M, et al (2006): Factors associated with health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a STAR\*D report. *J Clin Psychiatry* 67:185-195.
- Wade A, Gembert K, Florea I (2007): A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 23:1605-1614.
- Wisniewski SR, Rush AJ, Balasubramani GK, Trivedi MH, Nierenberg AA (2006): Self-Rated Global Measure of the Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects. *J Psychiatr Pract* 12:71-79.
- World Health Organization (1992): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.

Datum: Berlin, 09. Juli 2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Mazda Adli', written in a cursive style.

Unterschrift:

Prof. Dr. med. Mazda Adli

Leiter der klinischen Prüfung ELIA-Studie