

ERGEBNISBERICHT (SYNOPSIS)

RANDOMISIERTE, PLACEBO-KONTROLLIERTE MULTIZENTRISCHE STUDIE ZUR ANTISUIZIDALEN WIRKSAMKEIT VON LITHIUM (+ TAU) BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN MIT SUIZIDALEN GEDANKEN UND/ODER SUIZIDALEM VERHALTEN

LITHIUM

multizentrisch, doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert

Version F2.0, 07.05.2021

Autor/in: Cathrin Sauer & Ute Lewitzka

Sponsor

Technische Universität Dresden

Prüfplancode des Sponsors : TUD-ASLith-057

EudraCT-Nummer : 2013-000970-31

Studienleiter

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden

Fetscherstr. 74

01307 Dresden

30.01.2014 – 01.04.2020

Sponsor	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
Studienleiter / Coordinating Investigator	Prof. Dr. Dr. Michael Bauer Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Fetscherstr. 74 01307 Dresden Telefon: 0351/458-2760 Fax: 0351/458-4324 E-Mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de
Name Prüfpräparat / Name of Finished Product	Lithium Apogepha® - Zul.-Nr.: 3000569.00.00 (Der im Prüfplan-Amendment 6.0F vom 20.07.2018 beschriebene Wechsel auf das Prüfpräparat Quilonium® retard – Zul.-Nr.: 17202.00.01 ist nicht mehr vollzogen wurden)
Name Wirkstoff/ Name of Active Ingredient	Lithium Carbonat
Titel der Studie / Title of Study	Randomisierte, plazebo-kontrollierte multizentrische Studie zur antisuizidalen Wirksamkeit von Lithium (+ TAU) bei depressiven Patienten mit suizidalen Gedanken und/oder suizidalem Verhalten
Prüfer (Prüfzentren) Investigators (Study centres)	<p>01 Prof. Dr. Michael Bauer Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fetscherstr. 74 01307 Dresden</p> <p>02 Matthias Fülle Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinrich-Cotta-Str. 12 01324 Dresden</p> <p>03 Prof. Tom Bschor Schlosspark-Klinik Abteilung für Psychiatrie Heubnerweg 2 14059 Berlin</p> <p>04 Prof. Dr. Georg Juckel LWL-Universitätsklinikum Bochum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Präventivmedizin Alexandrinenstr. 1 44791 Bochum</p> <p>05 Prof. Dr. Andreas Reif Universitätsklinikum Würzburg Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Füchsleinstr. 15 97080 Würzburg</p> <p>07 Prof. Vjera Holthoff-Detto Krankenhaus Hedwigshöhe Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Höhensteig 1 12526 Berlin</p>

	<p>08 Prof. Jens Wiltfang Universitätsmedizin, Georg August Universität Göttingen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Von Siebold-Str.5 37075 Göttingen</p> <p>09 Prof. Dr. Andreas Reif Universitätsklinikum Frankfurt Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Heinrich-Hoffmann-Str.10 60528 Frankfurt am Main</p> <p>10 Prof. Dr. Oliver Gruber Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Klinik für allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinikum, Heidelberg Voßstr. 2 69115 Heidelberg</p> <p>11 Dr. Thomas Barth Klinikum Chemnitz gGmbH Klinikum für Psychiatrie, Verhaltensmedizin und Psychosomatik, Dresdener Straße 178 09131 Chemnitz</p>
Veröffentlichung (Referenz) / Publication (reference)	Lewitzka U, Jabs B, Fülle M, Holthoff V, Juckel G, Uhl I, Kittel-Schneider S, Reif A, Reif-Leonhard C, Gruber O, Djawid B, Goodday S, Haussmann R, Pfennig A, Ritter P, Conell J, Severus E, Bauer M. Does lithium reduce acute suicidal ideation and behavior? A protocol for a randomized, placebo-controlled multicenter trial of lithium plus Treatment As Usual (TAU) in patients with suicidal major depressive episode. BMC Psychiatry. 2015 May 19;15:117. doi: 10.1186/s12888-015-0499-5.
Studienzeitraum / Studied period	30.01.2014 – 01.04.2020
Phase d. Klinischen Prüfung / Phase of development	Phase IV
Studienziele / Objectives:	<p>Primäres Ziel der Prüfung</p> <p>Nachweis, dass die Behandlung von Patienten mit Depressionen (MDE, uni-/bipolare Störung gemäß DSM IV) mit Lithium zur akuten Verringerung von suizidalen Gedanken bzw. suizidalem Verhalten führt. Es soll die Hypothese getestet werden, dass eine Lithiumbehandlung (+ TAU) über 5 Wochen verglichen mit einer Placebobehandlung (+TAU) bei stationär behandelten Patienten mit depressiver Episode zu einer signifikant stärkeren Verringerung von suizidalen Gedanken und/oder Verhalten führt.</p>
Primärer Zielparameter	Veränderung der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STs) zwischen Beginn der Behandlung (Baseline) und der Abschlussvisite V8 nach 5 Wochen
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> die Änderung der fremdgerateten „Sheehan Suicidality Tracking Scale“ vom Beginn (V1) bis zum Ende der Behandlung (V8) Anzahl der Tage mit Score 0 (keine suizidalen Gedanken oder Verhalten) der S-STs unter allen täglichen Selbstratings

	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Gesamtscore der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Responserate (50% Verringerung) gemessen mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) von V2 zu V8 • Remissionsrate (Gesamtscore ≤ 12 zu V8) gemessen mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) • Änderung des Gesamtscores der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und Young Mania Rating Scale (YMRS) von V2 zu V8 • Änderung des Gesamtscores der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) von V2 zu V8 • Änderung des Gesamtscores der Clinical Global Impression Scale (CGI) von V2 zu V8 • Änderung des Gesamtscores der Barratt Impulsivity Scale (BIS) von V2 zu V8 • Vergleich der Gesamtscores von C-SSRS, MADRS, HAM-A, YMRS zwischen den beteiligten Studienzentren zu V2 • Anzahl und Dosierung von Begleitmedikation • Anzahl der erhaltenen Psychotherapiestunden • Prozent Studienkomplettierer <p><u>Wöchentliche Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozent der Tage mit Score 0 der S-STs • C-SSRS, MADRS, HAM-A, YMRS Scores, (verglichen mit V2 sowie Assoziation zwischen wöchentlichen Änderungen von MADRS, HAM-A; YMRS Gesamtscores und wöchentlicher Änderung von C-SSRS)
Studiendesign/ Methodology:	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Das Studienprotokoll sieht eine Behandlung aller in die Studie freiwillig einwilligenden Patienten nach den heute etablierten Therapieempfehlungen vor. Das heißt, dass jeder Patient mit einer Depression alle heute zur Verfügung stehenden und ärztlich indizierten Therapiemaßnahmen erhält. Zusätzlich wird der/die Betroffene je nach Randomisierung für 5 Wochen entweder mit Lithium oder Placebo behandelt. In diese klinische Prüfung sollten insgesamt 254 Patienten eingeschlossen werden, davon je 127 in Behandlungsgruppe A und B. Die Studiendauer pro Patient betrug 5 Wochen. Nach Abschluss der Behandlung im Rahmen der Studie (Woche 5) fand ein Follow up Termin innerhalb der Woche 6 zur abschließenden Beurteilung des Gesundheitszustandes sowie zum Ausschluss möglicher Nebenwirkungen statt.</p> <p>Alle Prüfpräparate (Verum und Placebo) wurden durch die Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus eingekauft, konfektioniert und verblindet und an die Prüfzentren geliefert. Als Verumpräparat wurde Lithium Apogepha® verwendet. Ende Februar 2018 teilte die Firma Apogepha mit, dass die Produktion von Lithium zum 2. Quartal 2018 eingestellt wird.</p>

	<p>Eingeschlossen wurden: männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer depressiven Episode (MDE, uni/bipolar), mäßig- bis schwergradig gemäß DSM IV bzw. ICD 10 mit suizidalen Gedanken bzw. suizidalem Verhalten, einer stationären Behandlung zu Beginn der Studie (V1). Hierbei war suizidale Gedanken/suizidales Verhalten definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Summenscore ≥ 8 auf der S-STS zu V1 • Schweregrad des depressiven Syndroms definiert durch MADRS Score ≥ 20 zum Zeitpunkt Screening (V1) sowie Baseline (V2) <p>Eine schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung musste vorliegen.</p> <p>Um die Compliance zu sichern, wurde den teilnehmenden Patienten die Prüfpräparate im Rahmen der stationären Routine verabreicht. Musste die Behandlung im weiteren Verlauf der Studie ambulant erfolgen, erhielt die teilnehmende Person bei jeder Visite nur die bis zum nächsten Untersuchungstermin benötigte Menge der Prüfmedikation. Ebenfalls während der ambulanten Behandlung führten die Patienten ein Patiententagebuch, welches dem Nachweis der Prüfpräparateinnahme und damit der Compliance diente. Durch die regelmäßige Kontrolle der Lithiumspiegel wurde eine gute Überprüfung der Compliance des Patienten ermöglicht. Nicht eingenommene Prüfpräparate und leere Behältnisse wurden wieder zurückgenommen und im Drug Accountability Log dokumentiert. Patienten, die 2mal in Folge nicht zur Visite bzw. Spiegelbestimmung erschienen, gelten als non-compliant und werden aus der Per Protocol Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>Die durch die Apotheke gewährleistete Verblindung wurde während des Studienablaufs wie folgt fortgeführt: Die Blutproben wurden in pseudonymisierter Form ins Zentrallabor am Universitätsklinikum Dresden (UKD) geschickt, wo die Spiegelbestimmung stattfand. Das Labor sendete den realen Spiegel (in der Placebogruppe „nicht nachweisbar“) an einen von der Studie unabhängigen Arzt, der für die Weitergabe des tatsächlichen bzw. eines fiktiven Lithium-Serumspiegels an den jeweils behandelnden Studienarzt des jeweiligen Zentrums verantwortlich war. Dieser Studienarzt war in keiner anderen Weise mit Studienangelegenheiten betraut.</p> <p>Für Patienten, die der Placebogruppe zugeordnet wurden, wurde von diesem Studienarzt ein fiktiver Lithiumspiegel kreiert, der der bis dahin vorliegenden Verteilung in der Verumgruppe entsprach.</p> <p>Sowohl der reale als auch der fiktive Lithiumspiegel wurde durch den Arzt per Fax oder E-Mail versendet. Die Mitteilung über den Lithiumspiegel (real oder fiktiv) erfolgte am selben Tag. Bei Lithiumspiegeln über 1,1 mmol/l erfolgte die Mitteilung zusätzlich persönlich an den behandelnden Arzt bzw. den Stellvertreter. Die Daten dieser Spiegel wurden in einer separaten und für Studienmitarbeiter nicht zugänglichen Datenbank dokumentiert.</p> <p>Zur Dosisfindung bzw. auch zur Kontrolle des erreichten Spiegels war im Prüfplan ein festes Prozedere festgelegt. Dies beinhaltete reguläre – 1x wöchentlich stattfindende Spiegelbestimmungen sowie die Notwendigkeit zusätzlicher Messungen bei Dosisänderung oder im Fall von Nebenwirkungen.</p>
--	---

	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral (KKS Dresden) nach einem Block-Design, welches entweder zu der Intervention TAU + Lithium oder TAU + Plazebo gruppiert (2 Gruppen, jeweils 127 Patienten).</p> <p>Die Abfolge der Studie war wie folgt:</p> <p><u>Visite 1 (Screening, Tag 0 bis -3)</u></p> <p>Aufklärung und Einwilligung in die Haupt- und in die Begleitstudie B2, Demografie, Anamnese, EKG, körperliche Untersuchung, Ein- und Ausschlusskriterien, psychometrische Testung, Labor inkl. Lithiumspiegelbestimmung, ggf. Schwangerschaftstest</p> <p><u>Visite 2 (Baseline, Tag 0)</u></p> <p>Erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, erneute Erhebung der psychometrischen Tests, Randomisierung, abends 1. Einnahme des Prüfpräparates, 1. MRT – für Begleitstudie Bipolife-B2</p> <p><u>Visiten 3 bis 7 (± 2 Tage)</u></p> <p>Psychometrische Tests, Vitalzeichen, Begleitmedikation, AEs und SAEs, Lithiumspiegel,</p> <p><u>Visite 8 (Tag 35 ± 2 Tage)</u></p> <p>Der Tag 7 der Woche 5 ist gleichzeitig der letzte Tag der Einnahme des Prüfpräparates, 2. MRT – für Begleitstudie Bipolife B2</p> <p>Psychometrische Tests, Vitalzeichen, Halsumfang, Schwangerschaftstest, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, EKG, Begleitmedikation, AEs und SAEs, Lithiumspiegel, Beurteilung Placebo/Verum durch Patienten und Studienarzt</p> <p><u>Visite 9 (Abschlussvisite, V 8 + 5 bis 9 Tage)</u></p> <p>CGI-Fragebogen, Überprüfung Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Für die regelmäßige Überwachung der Sicherheitsaspekte wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet. Dieses tagte zweimal. Die erste Sitzung war am 31.05.2017 (60 Patienten rekrutiert) und die zweite am 03.05.2019 (94 Patienten rekrutiert). Das DSMB kam in der letzten Sitzung zur Einschätzung, dass unter den gegebenen Bedingungen das Erreichen des primären Studienziels nicht möglich ist. Eine erneute Nutzen/Risikobewertung kam zum Schluss, dass die als Ersatz für das nicht mehr produzierte Prüfpräparat vorgesehene Verwendung von Quilonum retard nur mit geteilten Tabletten geeignet wäre. Die dadurch komplizierte Produktion im Zusammenhang mit der verzögerten Rekrutierung und der mittlerweile eingetretenen Covid-19-Pandemie führten zur Entscheidung, dass eine weitere Durchführung der Studie nicht mehr möglich war und die Studie zum 01.04.2020 vorzeitig abgebrochen wurde.</p>
Gesamtzahl Patienten / Number of patients (planned and analysed)	<p>Geplante Fallzahl: 254</p> <p>Gescreente Patienten: 554</p> <p>Randomisierte Patienten: 94</p> <p>Drop Outs: 8</p>
Ein – und Ausschlusskriterien / Diagnosis and main criteria for inclusion:	<p><u>Einschlußkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren

	<ul style="list-style-type: none"> • Depressive Episode (MDE, uni/bipolar), mäßig- bis schwergradig gemäß DSM IV bzw. ICD 10 • Stationäre Behandlung zu Beginn der Studie (V1) • Suizidale Gedanken/suizidales Verhalten definiert durch: • Summenscore ≥ 8 auf der S-STS zu V1 • MADRS Score ≥ 20 zum Zeitpunkt Screening (V1) sowie Baseline (V2) • Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit Lithium innerhalb der letzten 6 Monate vor Einschluss in die Studie • Patienten, die auf richterliche Anordnung stationär eingewiesen worden sind oder die aufgrund anderer psychischer und/oder internistischer Erkrankungen nicht in der Lage sind, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen • Diagnose einer emotional-instabilen und/oder antisozialen Persönlichkeitsstörung. Patienten mit der Diagnose einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung dürfen nach klinischer Einschätzung dann eingeschlossen werden, wenn das selbstschädigende Verhalten nicht im Vordergrund steht und damit eine besondere Gefährdung des Patienten durch die Gabe von Lithium ausgeschlossen werden kann • Drogenabhängigkeit (gemäß ICD10 bzw. DSM IV und positive Diagnose im MINI-Fragebogen) • Kontraindikationen lt. Fachinfo • Schwere Herzfunktionsstörungen (z.B. Herzrhythmusstörungen) • Schwere Nierenfunktionsstörungen • M. Addison • Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät erfordern • Myasthenia gravis • Myeloische Leukämie • Psoriasis • Zerebrale Krampfleiden • Störungen im Natriumhaushalt (z.B. schwere Hyponatriämie) • Dehydratation • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Medikament oder dessen Inhaltsstoffen • Teilnahme der Patientin/des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 U/ml) <input type="checkbox"/> Postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie) <input type="checkbox"/> Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depot-spritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpeessar– IUP). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die kombinierte orale Kontrazeption – im Gegensatz zu reinen Progesteronpräparaten – eine Versagerquote von < 1 % hat. Hormonspiralen sind mit einem Pearl Index < 1 % sicherer als Kupferspiralen <input type="checkbox"/> Sexuelle Enthaltsamkeit <input type="checkbox"/> Vasektomie des Partners
--	--

	<p>•Anzeichen dafür, dass die Patientin/der Patient den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)</p>
<p>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika /</p> <p>Demography</p>	<p>Insgesamt wurden 94 Patienten randomisiert. Zwei Patienten erfüllten ein Einschlusskriterium (Gesamtscores im MADRS zu V2 lagen bei 17 bzw. 19 (Einschlusskriterium: ≥ 20) nicht. Alle anderen randomisierten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Die zwei betreffenden Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, so dass die Auswertungspopulation 92 Patienten im Alter von 18 bis 73 Jahren umfasst. Davon waren 44 weiblich und 48 männlich. Das mittlere Alter betrug 39,5 Jahre (SD 14,6).</p> <p>44 Patienten erhielten Prüfpräparat A und 48 erhielten Prüfpräparat B. Die Entblindung ergab, dass es sich bei Prüfpräparat A um Placebo und bei Prüfpräparat B um Lithium handelte.</p> <p>Die beiden Gruppen waren hinsichtlich demographischer und klinischer Baselinecharakteristika vergleichbar (Tabelle 1). Signifikante Unterschiede bestanden in der Anzahl der Begleitmedikamente (inkl. Bedarfsmedikation). In der Placebogruppe lag die durchschnittliche Anzahl an Co-Medikamenten bei 8,9 (SD 4,1) gegenüber 7,2 (SD 3,4) in der Lithiumgruppe. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,027$). Ohne Berücksichtigung von Bedarfsmedikamenten ist der Unterschied nicht signifikant (Placebo: MW 6,1 (SD 3,6); Lithium MW 5,3 (SD 3,1); $p=0,220$).</p> <p>Auch die Baselinewerte der Fragebögen (S-STS fremd, C-SSRS, MADRS, YMRS, CGI, BIS, HAM-A) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tabelle 2). Es bestanden außerdem keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Persönlichkeitsstörungen nach SKID II.</p> <p>Von den 92 Patienten wurden alle der Intent-to-Treat und 4 der Per-Protocol-Population zugeordnet.</p>
<p>Studienpopulation /</p> <p>Study population</p>	<p>Depressive Patienten mit suizidalen Gedanken und/oder suizidalem Verhalten</p> <p>Zur Beschreibung der Studienpopulation siehe Punkt „Demographie“ sowie Tabellen 1 und 2.</p> <p>Von den 92 ausgewerteten Patienten wurden 92 alle der Intent-to-Treat und 4 der Per-Protocol-Population zugeordnet.</p>
<p>Prüfpräparat Behandlungsstrategie</p> <p>Test product, dose and mode of administration, batch number</p>	<p><u>Prüfpräparat:</u> Lithiumcarbonat</p> <p><u>Dosis:</u> beginnend mit 450 mg am Tag 1, aufdosierend bis Serumspiegel erreicht</p> <p><u>Applikationsform:</u> per os</p> <p><u>Frequenz:</u> 2x täglich (nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten auch 1x täglich möglich)</p> <p><u>Dauer der Therapie:</u> 5 Wochen</p> <p><u>Zielspiegel:</u> zwischen 0,6-1,0 mmol/l</p>
<p>Behandlung/Intervention</p> <p>Duration of treatment</p>	<p>Spiegelbestimmung:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tag 4 nach der 1. Einnahme •Tag 3 nach jeder Dosisänderung <p>Bei zweimaliger Einnahme pro Tag 12 h nach der letzten Einnahme (Talspiegel)</p> <p>Bei einmaliger Einnahme pro Tag 24 h nach der letzten Einnahme (Talspiegel)</p>

	<p>Dosisanpassung nach festem Schema: Der angestrebte Spiegel liegt zwischen 0,60 und 1,00 mmol/l, die spiegelabhängige Dosisanpassung erfolgt folgendermaßen: Bei 0,40 bis 0,59 mmol/l + 1 Kapsel Bei < 0,40 mmol/l + 1 Kapsel</p> <p>Bei 0,60 bis 1,00 mmol/l keine Änderung</p> <p>Bei 1,01 bis 1,10 mmol/l – 1 Kapsel Bei > 1,10 mmol/l pausieren, Nierenfunktion und Compliance überprüfen Erneute Spiegelbestimmung jeweils am 3. Tag nach jeder Dosisänderung. Am Tag 7 der Woche 5 erfolgt die letztmalige Einnahme der Studienmedikation. Danach wird diese abgesetzt</p>
Vergleichsbedingung/ -medikation Reference therapy, dose and mode of administration, batch number	<p><u>Prüfpräparat:</u> Plazebo <u>Dosis:</u> <u>Applikationsform:</u> per os <u>Frequenz:</u> 1-2x täglich <u>Dauer der Therapie:</u> 5 Wochen <u>fiktiver Zielspiegel</u> zwischen 0,6-1,0 mmol/l</p>
Darstellung Wirksamkeit Criteria for evaluation (efficacy)	<p>Zur Prüfung der Frage, ob Lithium eine akut-antisuizidale Wirkung aufweist wurde als Messinstrument die Sheehan Suicidality Tracking Scale verwendet. Die S-STS ist eine validierte, insbesondere für prospektive Studien entwickelte Skala, die sowohl Suizidgedanken als auch suizidales Verhalten abbildet und sowohl als Selbst- als auch Fremdrating verwendet werden kann.</p> <p>Sowohl in der Lithium- als auch in der Placebogruppe war ein Rückgang des Gesamtscores der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale zwischen Beginn und Ende der Studie zu beobachten. Dieser lag in der Lithiumgruppe bei 6,8 (SD 10,4) Punkten, in der Placebogruppe bei 9,6 (SD 9,1) Punkten. Der Unterschied ist nicht signifikant ($F(1, 84)=2,75$; $p=0,101$). Die Lithiumbehandlung führte, verglichen mit der Placebobehandlung (+TAU), nicht zu einer signifikant stärkeren Verringerung des S-STS Gesamtscores zwischen V2 und V8.</p> <p>47 von 48 Patienten (97,9 %) der Lithiumgruppe sowie 43 von 44 Patienten (97,7%) der Placebogruppe haben das Prüfpräparat durchgängig über die jeweilige Behandlungszeit eingenommen. Ein Patient der Lithiumgruppe hat das Prüfpräparat an 6 aufeinanderfolgenden Tagen nicht eingenommen, ein Patient der Placebogruppe nahm die Medikation an 5 einzelnen Tagen nicht ein.</p> <p>Einen Lithiumspiegel von konstant mindestens 0,6 mmol/l von Beginn bis zum Ende der Einnahmezeit wiesen 6 der 48 Patienten der Lithiumgruppe auf. Bei insgesamt 21 Patienten wurde konstant ein Spiegel über 0,50 mmol/l gemessen. Betrachtet man die Zeit ab V4, betrug bei 18 Patienten der Lithiumspiegel von Beginn bis zum Ende der Einnahmezeit mindestens 0,6 mmol/l.</p> <p>Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen sind ausführlich im Ergebnisteil dargestellt.</p>

<p>Darstellung der Sicherheit Criteria for evaluation (Safety)</p>	<p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Insgesamt traten in der gesamten Studienpopulation 428 Unerwünschte Ereignisse (AEs) auf. 233 (54,4%) davon betrafen Patienten der Lithiumgruppe, 195 (45,6%) betrafen Patienten der Placebogruppe. Die Anzahl der AEs pro Patient betrug im Mittel 4,96 (SD 5,73) in der Lithium- und 4,43 (SD 2,77) in der Placebogruppe. Der Unterschied in der mittleren Anzahl der AEs zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($T=-0,551$; $df=89$; $p=0,583$).</p> <p>Die Mehrheit der AEs wurden mit Intensität „mild“ eingestuft (160 in der Lithiumgruppe, 146 in der Placebogruppe). Insgesamt 9 wurden in der Intensität als „schwer“ eingestuft (7 in der Lithiumgruppe, 2 in der Placebogruppe).</p> <p>Eine <u>unwahrscheinliche Kausalität</u> wurde dokumentiert für 3 der folgenden als „schwer“ eingestuften AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migräne mit Erbrechen • Übelkeit, Erbrechen • Schwindel, verschwommenes Sehen <p>Eine <u>mögliche Kausalität</u> wurde dokumentiert für 3 der folgenden als „schwer“ eingestuften AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mundtrockenheit • Sturz mit fraglicher Bewusstlosigkeit, V.a. epileptischen Anfall • Übelkeit und Erbrechen <p>Eine <u>wahrscheinliche Kausalität</u> wurde dokumentiert für 2 der folgenden als „schwer“ eingestuften AEs (diese wurden auch als SAEs aufgenommen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium-Intoxikation: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Gangataxie • Schwindel und Gangunsicherheit <p>Eine <u>Kausalität wurde ausgeschlossen</u> im Falle eines als schwer eingestuften AEs einer Pleuritis.</p> <p>Die „schweren“ AEs Mundtrockenheit und verschwommenes Sehen waren in der Placebogruppe registriert worden.</p> <p><u>Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Insgesamt gab es 7 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SAEs), alle 7 Ereignisse traten in der Lithiumgruppe auf. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses und der Lithiumgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p=0,017$).</p> <p>Im folgenden werden die schwerwiegenden Ereignisse aufgeführt und beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lithiumintoxikation: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Gangataxie (Kausalität: wahrscheinlich) - Sturz mit fragl. Bewusstlosigkeit, V.a. epilept. Anfall (Kausalität: möglich) - Verdacht auf TIA, DD fokaler Anfall DD Lithiumintoxikation (Kausalität: möglich) - Verlegung auf geschützte Station aufgrund erhöhter Anspannung/Erregung (Kausalität: möglich) - Zittern (wieder aufgetreten), Wortfindungsstörung, Gangataxie (Kausalität: wahrscheinlich) - 1 Suizidversuch (Methode: Strangulation) (Kausalität: unwahrscheinlich)
--	---

	<p>– Suizid (während einer Belastungserprobung) (Kausalität nicht beurteilbar)</p> <p><u>Suizidversuche und Suizide</u></p> <p>Es traten zwei Suizidversuche in der Lithium- und einer in der Placebogruppe auf. Der Suizidversuch in der Placebogruppe (32 Jahre, weiblich) fand einen Tag nach V5 statt, die in der Lithiumgruppe (22 Jahre, männlich und 25 Jahre, männlich) am Tag von V4 (der Lithiumspiegel an diesem Tag betrug 0,56 mmol/l) bzw. 3 Tage nach V3 (der Lithiumspiegel zu V3 betrug 0,53 mmol/l). Für alle drei Suizidversuche war die Kausalität als unwahrscheinlich eingeschätzt worden und es wurden keine Maßnahmen das Prüfpräparat betreffend, ergriffen. Alle drei Patienten nahmen ab V3 durchgängig das Prüfpräparat (2 Lithium, 1 Placebo) ein. Einer der Suizidversuche in der Lithium- sowie der in der Placebogruppe wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.</p> <p>Acht Tage nach Studienabschluss (V8) und damit nach Absetzen des Prüfpräparats fand ein Suizid einer Patientin (57 Jahre) aus der Lithiumgruppe statt. Der Lithiumspiegel dieser Patientin betrug zu V8 0,8 mmol/l. Prüfplankonform war die Studienmedikation zu V8 abgesetzt worden. Zu V9 (Sicherheitsuntersuchung) (5 Tage vor dem Suizid) hatte sie einen Lithiumspiegel von 0,20 mmol/l. Sie hatte ab V3 durchgängig 3 Tabletten Lithiumcarbonat 295 (entspricht 885 mg) eingenommen. Ihr Lithiumspiegel lag im Studienzeitraum von V3 bis V8 durchgängig zwischen 0,65 und 0,8 mmol/l. Die Patientin wies einen schweren Verlauf mit mindestens 7 früheren depressiven Phasen sowie mehrfachen suizidalen Krisen in der Vorgeschichte auf. Die Begleitmedikation dieser Patientin zum Zeitpunkt des Suizides bestand aus 150mg Venlafaxin, 150mg Seroquel prolong, 30mg Mirtazapin, Tavor sowie Internistika..</p>
<p>Statistische Methoden/ Statistical methods</p>	<p><u>Demographie</u></p> <p>Zur Beschreibung der Daten wurden Verhältniszahlen sowie Lage- und Streuungsparameter wie Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Alle Wirksamkeitsparameter wurden anhand der Intent-to-Treat-Population (mittels Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode) untersucht. Die LOCF-Methode kam dabei ausschließlich für fehlende Werte des Visit 8 zum Einsatz und nur, wenn die entsprechenden Werte für Visit 7 vorlagen. Es wurden also ausschließlich fehlende Werte des Visit 8 mit Werten des Visit 7 ersetzt. Da die Per-Protocol-Population lediglich 4 Patienten umfasst, wurde auf eine separate Auswertung verzichtet.</p> <p>Die Ergebnisse wurden ggf. mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden unter Angabe der Anzahl und des prozentualen Anteils der entsprechenden Patienten zusammengefasst.</p> <p>Die Normalverteilungsannahme wurde mittels Shapiro-Wilk-Tests untersucht.</p> <p>Alle statistischen Tests wurden zweiseitig ausgeführt und es wurde von einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen. Korrekturen für multiples Testen wurden nicht vorgenommen, da keine multiplen Vergleiche vorgenommen wurden. Alle Auswertungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics for Windows Version 27 durchgeführt.</p>

	<p>Primäre Zielgröße: Zum Vergleich der fremdgerateten STS Scores zwischen Lithium- und Placebogruppe wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Baseline-STS-Score als Kovariate durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Zielgrößen: Für stetige Variablen wurden ebenfalls Kovarianzanalysen, jeweils mit dem entsprechenden Baselinewert als Kovariate, durchgeführt. Die Änderung des Gesamtscores der C-SSRS (suicidal ideation score) wurde mit ordinaler Regressionsanalyse mit dem Baselinescore als Kovariate ausgewertet. Zur Beschreibung der Studiengruppen und der Zentren wurde der Suicidal Ideation Score der C-SSRS teilweise als quasi-stetig angenommen und Mittelwerte \pm SD berichtet. Die Anzahl der Tage mit einem selbstgerateten STS-Score von 0 wurde für alle Patienten bestimmt und mittels Poisson-Regression zwischen den Gruppen verglichen. Die Daten zeigten eine signifikante Überdispersion, d.h. eine Abweichung von der Poissonverteilung. Aus diesem Grund wurde das Modell der Poissonregression mit dem Pearson Chi Quadrat Schätzer für die geschätzte Varianz angepasst (McCullagh and Nelder). Response- und Remissionraten des MADRS wurden mittels Chi²-Test verglichen. Die Änderungen der Gesamtscores der Likert-Skalen (BIS, CGI) wurden als quasi-stetige Merkmale mittels ANCOVA mit dem entsprechenden Baselinewert als Kovariate ausgewertet. Zusammenhänge zwischen den wöchentlichen Score-Änderungen wurden mittels Korrelationsanalyse nach Spearman analysiert. Zur Analyse longitudinaler Daten (wöchentliche Score-Veränderung) wurden lineare gemischte Modelle mit einem zufälligen Effekt für die einzelnen Patienten verwendet. Der Vergleich der Anteile der Studienkomplettierer wurde mit einem exakten Test nach Fischer überprüft.</p>
--	--

Zusammenfassung

Ergebnisse Demographie

Die Analyse demografischer Parameter (siehe Tabelle 1) erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Anzahl früherer Suizidversuche, den Vor- und Begleiterkrankungen sowie der erfassten Laborparameter.

	MW (SD)	n (%)	Placebo n=44	Lithium n=48	p
Geschlecht (weiblich)		44 (47.8%)	23 (52.3%)	21 (43.8%)	0.414
Alter	39.5 (14.6)		41.9 (15.0)	37.3 (14.0)	0.133
Gewicht	74.7 (16.9)		73.6 (19.2)	75.8 (14.3)	0.538
Rasse					
Europäer(in)		87 (94.6%)	42 (95.5%)	45 (93.8%)	-
Asiat(in)		3 (3.3%)	1 (2.3%)	2 (4.2%)	
Orientale(in)		1 (1.1%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	
sonstige		1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
Zentrum					
Dresden Uniklinikum		51 (55.4%)	25 (56.8%)	26 (54.2%)	
Dresden Neustadt		5 (5.4 %)	3 (6.8%)	2 (4.2%)	
Berlin Schlosspark Klinik		2 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.1%)	
Bochum		1 (1.1%)	0	1 (2.1%)	

Würzburg	1 (1.1%)	1 (2.3%)	0	-
Berlin Hedwigshöhe	6 (6.5%)	2 (4.5%)	4 (8.3%)	
Göttingen	12 (13.0%)	6 (13.6%)	6 (12.5%)	
Frankfurt am Main	10 (10.9%)	6 (13.6%)	5 (8.3%)	
Heidelberg	2 (2.2%)	0	2 (4.2%)	
Chemnitz	2 (2.2%)	0	2 (4.2%)	
Vor-/Begleiterkrankungen	81 (88.0%)	40 (90.9%)	41 (85.4%)	0.417
Anzahl Begleiterkrankungen	3.7 (2.8)	3.9 (2.8)	3.4 (2.9)	0.425
Vorangegangene Suizidversuche	63 (68.5%)	32 (72.7%)	31 (64.6%)	0.401
Laborwerte klinisch signifikant				
Leukozyten	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)	1.000
Erythrozyten	3 (3.3%)	3 (6.8%)	0	0.105
Hämoglobin	3 (3.3%)	2 (4.5%)	1 (2.1%)	0.605
Hämatokrit	2 (2.2%)	2 (4.5%)	0	0.226
Thrombozyten	3 (3.3%)	1 (2.3%)	2 (4.2%)	1.000
Reticulozyten	0	0	0	-
INR (n=43/43)	1 (1.1%)	0	1 (2.3%)	1.000
aPTT	0	0	0	-
Natrium	0	0	0	-
Kalium	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)	1.000
Calcium	0	0	0	-
Kreatinin	2 (2.2%)	0	2 (4.2%)	0.495
eGFR (n=42/47)	6 (6.5%)	2 (4.8%)	4 (8.5%)	0.680
ALAT (n=42/48)	6 (6.5%)	3 (7.1%)	3 (6.3%)	1.000
ASAT (n=40/48)	1 (1.1%)	0	1 (2.1%)	1.000
GGT	8 (8.7%)	5 (11.4%)	3 (6.3%)	0.473
CK (n=41/43)	6 (6.5%)	2 (4.9%)	4 (9.5%)	0.676
TSH	2 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.1%)	1.000
Gesamtprotein (n=41/45)	3 (3.3%)	2 (4.9%)	1 (2.3%)	0.607
Albumin	0	0	0	-
Halsumfang (n=40/44)	36.7 (5.9)	36.8 (4.7)	36.6 (6.8)	0.851
EKG abnormal	10 (10.9%)	3 (6.8%)	7 (14.6%)	0.321

Tab. 1: Demographische und klinische Charakteristika bei Baseline, Vergleich Lithium – Placebo

Ergebnisse nicht-medikamentöse Therapie

Zwischen der Verum- und Placebogruppe bestand ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der therapeutisch verordneten Ergotherapie (Placebo 40 (90,9%), Verum 36 (75,0%), $p=0,044$). Hinsichtlich anderer nicht medikamentöser Begleittherapien bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 2).

Begleittherapien				
Psychotherapie	58 (63.0%)	27 (61.4%)	31 (64.6%)	0.749
Einzeltherapie				
keine Einzeltherapie	33 (45.8%)	17 (48.6%)	16 (43.2%)	0.650
< 2h/Woche	39 (54.2%)	18 (51.4%)	21 (56.8%)	
Gruppentherapie				
keine Gruppentherapie	18 (25.4%)	13 (37.1%)	5 (13.9%)	0.079
< 2h/Woche	43 (60.6%)	18 (51.4%)	25 (69.4%)	
> 2h/Woche	10 (14.1%)	4 (11.4%)	6 (16.7%)	
Ergotherapie	76 (82.6%)	40 (90.9%)	36 (75.0%)	0.044
Sporttherapie	62 (67.4%)	31 (70.5%)	31 (64.6%)	0.548
Physiotherapie	10 (10.9%)	7 (15.9%)	3 (6.3%)	0.137
Musiktherapie	18 (19.6%)	9 (20.5%)	9 (18.8%)	0.837
Kunsttherapie	7 (7.6%)	3 (6.8%)	4 (8.3%)	1.000
sonstige	33 (35.9%)	16 (36.4%)	17 (35.4%)	0.925

Tab 2: nicht medikamentöse Begleittherapien, Vergleich Lithium - Placebo

Ergebnisse Begleitmedikation

Zwischen der Verum- und Placebogruppe bestand ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Co-Medikation inkl. Bedarfsmedikation (Placebo 8,9 (4,1), Verum 7,2 (3,4), $p=0,027$). Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied bei der Einnahme von Antidepressiva als Schlaf- bzw. Beruhigungsmittel (Placebo: $n=4$ (9,1%), Lithium: $n=0$; $p=0,049$). Hinsichtlich der Anzahl der Co-Medikamente ohne Bedarfsmedikation sowie der Einnahme anderer Co-Medikamente bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 3 dargestellt.

	MW (SD)	n (%)	Placebo n=44	Lithium n=48	p
Anzahl Co-Medikamente ohne Bedarfsmedikation	8.0 (3.8) 5.7 (3.4)		8.9 (4.1) 6.1 (3.6)	7.2 (3.4) 5.3 (3.1)	0.027 0.220
Comedikation					
Antidepressiva (AD)		85 (92.4%)	40 (90.9%)	45 (93.8%)	0.706
AD – Indikation Schlaf/Beruhigung		6 (6.5%)	5 (11.4%)	1 (2.1%)	0.100
Neuroleptika (NL) – psychotische Störung		3 (3.3%)	2 (4.5%)	1 (2.1%)	0.605
NL – Indikation Augmentation		21 (22.8%)	11 (25.0%)	10 (20.8%)	0.634
NL – Indikation Spannungsreduktion/Beruhigung/Stabilisierung		44 (47.8%)	24 (54.5%)	20 (41.7%)	0.217
Beruhigungs-/Schlafmittel – Beruhigung/Angstreduktion/Schlafförderung		70 (76.1%)	34 (77.3%)	36 (75.0%)	0.799
Stimmungsstabilisierer		8 (8.7%)	4 (9.1%)	4 (8.3%)	1.000
Stimmungsstabilisierer – Augmentation		2 (2.2%)	2 (4.5%)	0	0.226
Internistika - Verschiedenes		78 (84.8%)	39 (88.6%)	39 (81.3%)	0.324
Antikonvulsiva – Indikation Generalisierte Angsstörung oder neuropathische Schmerzen		7 (7.6%)	6 (13.6%)	1 (2.1%)	0.051
Sonstige Psychopharmaka – Naltrexon, Medikinet, Topiramet		5 (5.4%)	2 (4.5%)	3 (6.3%)	1.000
Comedikation ohne Bedarfsmedikation					
Antidepressiva (AD)		84 (91.3%)	39 (88.6%)	45 (93.8%)	0.473
AD – Indikation Schlaf/Beruhigung		4 (4.3%)	4 (9.1%)	0	0.049
Neuroleptika (NL) - psychotische Störung		3 (3.3%)	2 (4.5%)	1 (2.1%)	0.605
NL – Indikation Augmentation		21 (22.8%)	11 (25.0%)	10 (20.8%)	0.634
NL – Indikation Spannungsreduktion/Beruhigung/Stabilisierung		25 (27.2%)	16 (36.4%)	9 (18.8%)	0.065
Beruhigungs-/Schlafmittel - Beruhigung/Angstreduktion/ Schlafförderung		55 (59.8%)	29 (65.9%)	26 (54.2%)	0.251
Stimmungsstabilisierer		8 (8.7%)	4 (9.1%)	4 (8.3%)	1.000
Stimmungsstabilisierer – Augmentation		2 (2.2%)	2 (4.5%)	0	0.226
Internistika – verschiedenes		62 (67.4%)	27 (61.4%)	35 (72.9%)	0.238
Antikonvulsiva – Indikation Generalisierte Angsstörung oder neuropathische Schmerzen		7 (7.6%)	6 (13.6%)	1 (2.1%)	0.051
Sonstige Psychopharmaka – Naltrexon, Medikinet, Topiramet		5 (5.4%)	2 (4.5%)	3 (6.3%)	1.000

Tab. 3: Begleitmedikation, Vergleich Lithium - Placebo

Zum Vergleich der verordneten Dosierungen der einzelnen Co-Medikamente (Medikamentengruppen Antidepressiva, Neuroleptika in der Indikation Spannungsreduktion/Beruhigung/Stabilisierung und Beruhigungs-/Schlafmittel) zwischen Lithium und Placebo siehe Anlage 1.

Bei deskriptiver Betrachtung der Tabelle sind für die meisten Medikamente keine erheblichen Unterschiede in den Dosierungen zu beobachten. Einzelne punktuelle Unterschiede finden sich z.B. bei Quetiapin, es wurde über alle Dosierungen in der Placebogruppe leicht häufiger eingenommen als in der Lithiumgruppe. Mirtazapin wurde in der Dosierung von 30 mg 1x täglich 14 mal in der Placebogruppe und 21 mal in der Lithiumgruppe eingenommen, in den anderen Dosierungen liegen keine großen Unterschiede vor. Lorazepam wurde in der Placebogruppe in allen Dosierungen häufiger eingenommen als in der Lithiumgruppe, Ausnahmen bilden die Dosierungen 0,5 mg 1x täglich und nach Bedarf sowie 1 mg 2x täglich. Venlafaxin in der Dosierung 1x täglich 150 mg wurde 7 mal in der Placebo- und 12 mal in der Lithiumgruppe eingenommen.

Die weiteren Medikamenten zeigten keine nennenswerten Unterschiede bzw. sind die Fallzahlen sehr gering.

Angaben zur Einnahmedauer der einzelnen Medikamente sind in der Tabelle nicht dargestellt.

Ergebnisse Wirksamkeit

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Zielparameter erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Dies betraf die psychometrische Messung suizidalitätsbezogener Aspekte (S-STS, CSSRS) sowie die Messung von Depressivität (MADRS), Angst (HAMA) und Impulsivität (BIS). Auch der Vergleich der Verteilung von Persönlichkeitsstörungen erbrachte keine Unterschiede. Im Folgenden werden die Ergebnisse tabellarisch sowie grafisch dargestellt.

	MW (SD)	n (%)	Placebo n=44	Lithium n=48	p
Fragebögen					
S-STS fremd	13.7 (9.3)		13.9 (9.2)	13.6 (9.6)	0.895
CSSRS Suicidal Ideation Score	3.4 (1.3)		3.4 (1.3)	3.3 (1.3)	0.660
MADRS	33.1 (7.0)		33.2 (7.3)	32.9 (6.7)	0.843
YMRS	1.6 (1.9)		1.3 (1.5)	1.8 (2.1)	0.170
HAMA (n=43/45)	23.8 (9.9)		24.1 (10.8)	23.5 (9.2)	0.794
CGI	5.1 (0.7)		5.1 (0.7)	5.1 (0.7)	0.940
BIS					
BIS 1 - Nichtplanend (n=33/43)	23.1 (4.9)		23.8 (4.5)	22.6 (5.2)	0.310
BIS 2 - Motorisch (n=35/43)	23.5 (5.0)		24.3 (5.1)	22.9 (5.0)	0.242
BIS 3 - Kognitiv (n=34/44)	28.2 (4.4)		28.3 (4.2)	28.0 (4.5)	0.765
BIS gesamt (n=30/43)	74.5 (11.4)		75.8 (10.7)	73.7 (12.0)	0.440
SKID II Persönlichkeitsstörungen					
Selbstunsichere PS (n=43/45)		18 (19.6%)	11 (25.6%)	7 (15.6%)	0.244
Dependente PS (n=43/45)		2 (2.2%)	0	2 (4.4%)	0.495
Zwanghafte PS (n=43/45)		4 (4.3%)	3 (7.0%)	1 (2.2%)	0.355
Negativistische PS (n=43/45)		1 (1.1%)	1 (2.3%)	0	0.489
Depressive PS (n=42/44)		18 (19.6%)	10 (23.8%)	8 (18.2%)	0.521
Paranoide PS (n=43/45)		2 (2.2%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1.000
Schizotypische PS		0	0	0	-
Schizoide PS		0	0	0	-
Histrionische PS		0	0	0	-
Narzistische PS (n=43/45)		1 (1.1%)	1 (2.3%)	0	0.489
Borderline PS (n=43/45)		4 (4.3%)	3 (7.0%)	1 (2.2%)	0.355
Antisoziale PS		0	0	0	-

Tab. 4: Baselinewerte der Fragebögen, gesamt und Vergleich zwischen Lithium- und Placebogruppe

Primärer Zielparameter

Sowohl in der Lithium- als auch in der Placebogruppe war ein Rückgang des Gesamtscores der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale zwischen Beginn und Ende der Studie zu beobachten. Dieser lag in der Lithiumgruppe bei 6,8 (SD 10,4) Punkten, in der Placebogruppe bei 9,6 (SD 9,1) Punkten. Der Unterschied ist nicht signifikant ($F(1, 84)=2,75$; $p=0,101$). Die Lithiumbehandlung führte, verglichen mit der Placebobehandlung (+TAU), nicht zu einer signifikant stärkeren Verringerung des S-STS Gesamtscores zwischen V2 und V8.

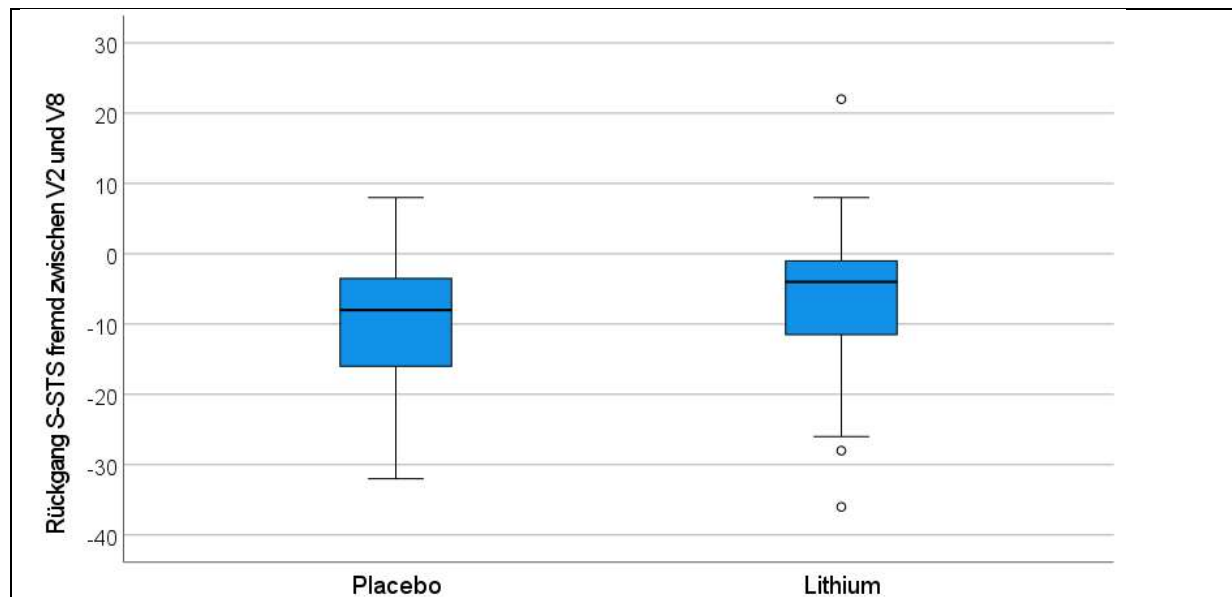


Abb. 1: Boxplot zum Rückgang des Gesamtscores der fremdgerateten S-STS zwischen Beginn (V2) und Ende (V8) der Studie

Sekundäre Zielparameter

Rückgang S-STS von V1 zu V8

Der Rückgang im Gesamtscore der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale zwischen Screening (V1) und Ende (V8) der Studie betrug in der Lithiumgruppe im Mittel 16,2 (SD 10,5) Punkte, während der Gesamtscore in der Placebogruppe im Mittel um 18,4 (SD 11,0) Punkte abfiel. Auch dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($F(1,83)=2,13$; $p=0,149$). Die Lithiumbehandlung führte folglich auch zwischen V1 und V8 verglichen mit der Placeobehandlung (+TAU), nicht zu einer signifikant stärkeren Verringerung des S-STS Gesamtscores.

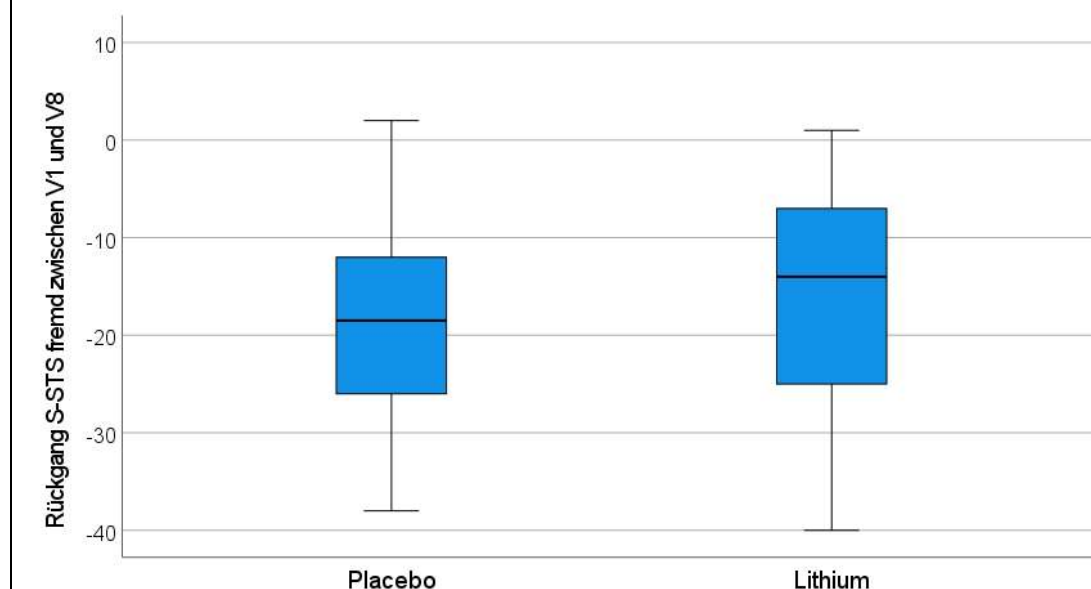


Abb. 2: Boxplot des Rückgangs des Gesamtscores der fremdgerateten S-STS zwischen Screening (V1) und Ende (V8) der Studie

Anzahl der Tage mit Score 0 im S-STS unter allen täglichen Selbstratings

Die Anzahl der Tage mit Score 0 im selbstgerateten S-STS betrug in der Lithiumgruppe im Mittel 10,0 (SD 11,7) Tage von insgesamt 29,6 (SD 12,8), an denen der Fragebogen ausgefüllt wurde. In der Placebogruppe lag an durchschnittlich 12,7 (SD 13,6) von insgesamt 31,4 Tagen (SD 12,1) der S-STS Score bei 0. Der prozentuale Anteil an Tagen mit einem Score von 0 betrug somit für die Lithiumgruppe 31,6 % (SD 33,4), in der Placebogruppe lag dieser bei 36,1 % (SD 37,3).

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Lithium- und der Placebogruppe hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Score 0 beobachtet werden ($B=-0,235$ (SE 0,24); 95% Wald-CI=[-0,70; 0,23]; Wald- $\chi^2=0,989$; df=1; $p=0,320$).

Änderung des Suicidal Ideation Scores der C-SSRS von V2 zu V8

Eine Übersicht zur Veränderung des Suicidal Ideation Scores der CSSRS von V2 zu V8 bietet Tabelle 5. Die Tabelle zeigt, dass die Werte sich in beiden Gruppen sehr ähnlich entwickelt haben.

Der Suicidal Ideation Score der C-SSRS sank in der Lithiumgruppe um durchschnittlich 0,8 (SD 1,61) Punkte gegenüber einem Rückgang in der Placebogruppe um 0,7 (SD 1,91) Punkte. Der Unterschied ist nicht signifikant (Schätzer=0,099; SE=0,470; 95% CI=[-0,822;1,021]; df=1; $p=0,833$).

Gruppe	Baseline Score	Suicidal Ideation Score V8				
		1 (n=18)	2 (n=6)	3 (n=23)	4 (n=6)	5 (n=6)
Placebo (n=30)	1	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
	2	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	3	4 (22,2%)	0 (0,0%)	4 (17,4%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	4	0 (0,0%)	2 (33,3%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	5	3 (16,6%)	0 (0,0%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Lithium (n=29)	1	3 (16,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
	3	4 (22,2%)	2 (33,3%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
	4	1 (5,6%)	1 (16,7%)	4 (17,4%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	5	1 (5,6%)	1 (16,7%)	2 (8,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)

Tab. 5: Tabelle der Veränderungen des Suicidal Ideation Scores zwischen Baseline und V8

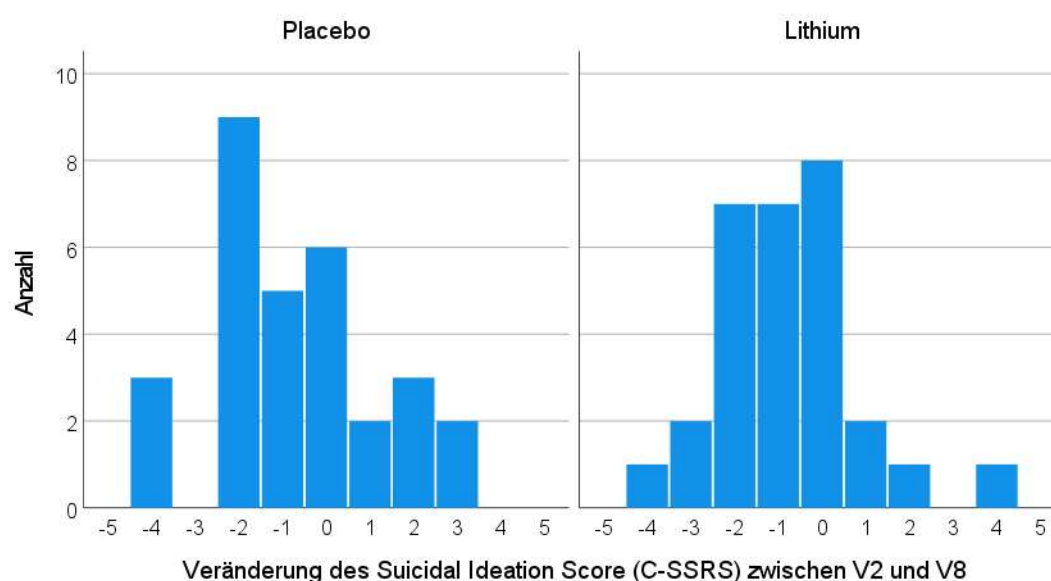


Abb. 3: Veränderung des Suicidal Ideation Score zwischen Beginn (V2) und Ende (V8) der Studie, rechts: Lithium, links: Placebo

MADRS Responserate

Der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Verringerung des Gesamtscores im MADRS von V2 bis V8 (Response) lag in der Lithiumgruppe bei 47,7% (n=21/44), in der Placebogruppe betrug er 58,1% (n=25/43). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($\chi^2=0,95$; $p=0,331$).

MADRS Remissionsrate

Der Anteil der Patienten mit einem MADRS Gesamtscore ≤ 12 (Remission) am Ende der Studie (V8) lag in der Lithiumgruppe bei 31,8% (n=14/44) und in der Placebogruppe bei 48,8% (n=21/43). Der Unterschied ist nicht signifikant ($\chi^2=2,62$; $p=0,106$).

Eine graphische Darstellung der Response und Remissionsraten findet sich in Abbildung 4.

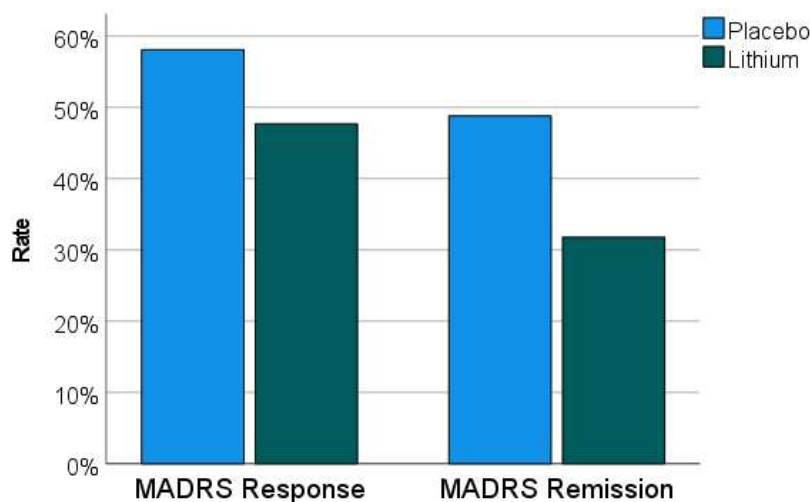


Abb. 4: Response- und Remissionsraten im MADRS für Lithium- und Placebogruppe

Änderung der Gesamtscores des MADRS und YMRS von V2 zu V8

Der Gesamtscore im MADRS reduzierte sich in der Lithiumgruppe von V2 zu V8 um 14,8 (10,9) Punkte, während er in der Placebogruppe um 17,3 (SD 10,4) Punkte abfiel. Der Unterschied ist nicht signifikant ($F(1,84)=1,20$; $p=0,277$).

Der Gesamtscore der YMRS ging in der Lithiumgruppe im Studienzeitraum um 0,63 (SD 1,86) Punkte zurück, in der Placebogruppe betrug der Rückgang im Mittel 0,79 (SD 1,64) Punkte. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant, weist aber auf einen Trend zugunsten der Placebogruppe hin ($F(1,84)=3,06$; $p=0,084$).

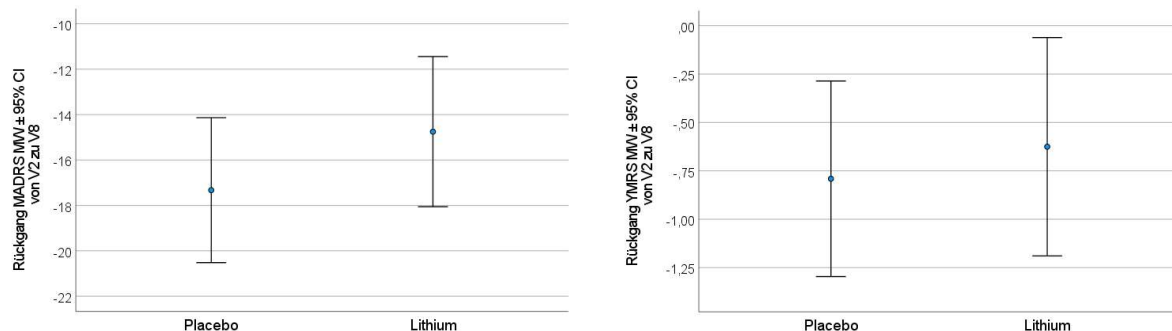


Abb. 5: Fehlerbalkendiagramme der Mittelwerte ($\pm 95\%$ Konfidenzintervall) der Rückgänge im MADRS und YMRS zwischen V2 und V8

Änderung des Gesamtscores der HAM-A von V2 zu V8

In der Lithiumgruppe verringerte sich der Gesamtscore der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) von V2 zu V8 um im Mittel 10,1 (SD 8,9) Punkte, während er sich in der Placebogruppe um 9,1 (SD 8,3) Punkte reduzierte. Dieser Unterschied im Rückgang der HAM-A ist nicht signifikant ($F(1,84)=0,54$; $p=0,465$).

Änderung des Gesamtscores der CGI von V2 zu V8

Auch beim Gesamtscore der Clinical Global Impression Scale (CGI) konnte kein signifikanter Unterschied im Rückgang von V2 zu V8 zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden ($F(1,83)=0,16$; $p=0,687$). Während der Gesamtscore in der Lithiumgruppe um Punkte 5,35 (SD 3,35) zurückging, fiel er in der Placebogruppe um 5,09 (SD 3,24) Punkte ab.

Änderung des Gesamtscores der BIS von V2 zu V8

Der Gesamtscore der Barratt Impulsiveness Scale (BIS) sank im Studienzeitraum in der Lithiumgruppe um durchschnittlich 6,4 (SD 7,5) Punkte, in der Placebogruppe betrug der Rückgang im Mittel 5,9 (SD 6,9) Punkte. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant ($F(1,63)=0,07$; $p=0,787$).

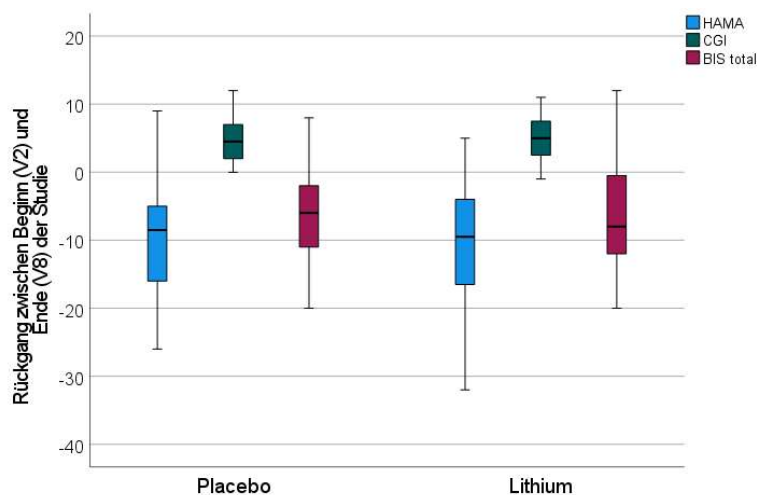


Abb. 6: Boxplots der Änderungen im HAM-A, CGI und BIS zwischen Beginn (V2) und Ende (V8) der Studie

Wöchentliche Änderung im prozentualen Anteil der Tage mit Score 0 der S-STS (selbstgeratet) (verglichen mit V2)

Der wöchentliche prozentuale Anteil an Tagen mit Score 0 in der selbstgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STS selbst) nahm über den Studienzeitraum sowohl für die Lithium- als auch für die Placebogruppe zu. In der Woche von V3 bis V4 betrug die Zunahme gegenüber der Woche von V2 bis V3 in der Placebogruppe 4,3%, in der Lithiumgruppe 11,5%. In der Woche von V7 bis V8 betrug die Zunahme an Tagen mit Score 0 in der Placebogruppe 35,2%, in der Lithiumgruppe 34,7%.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im wöchentlichen prozentualen Anteil an Tagen mit Score 0 verglichen mit der Woche ab V2 ($F(1; 78,52)=0,822$; $p=0,367$). Auch im Verlauf über den Studienzeitraum ist kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($F(4; 87,28)=1,19$; $p=0,322$). Der wöchentliche Verlauf ist in Abbildung 7 dargestellt.

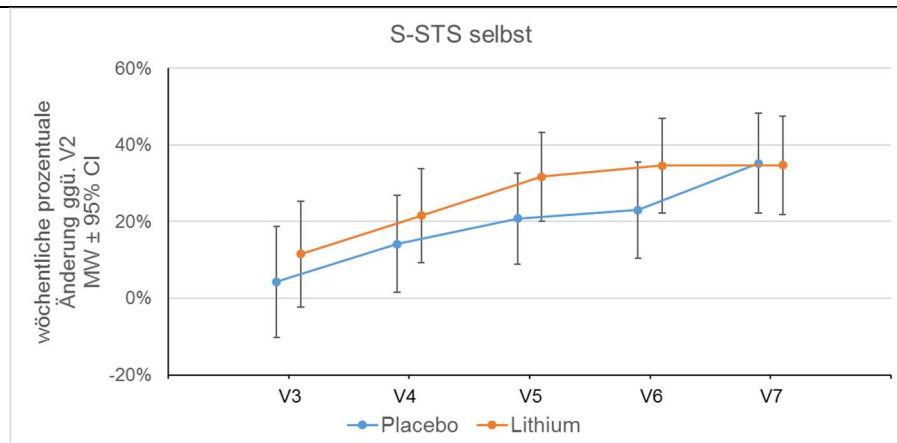


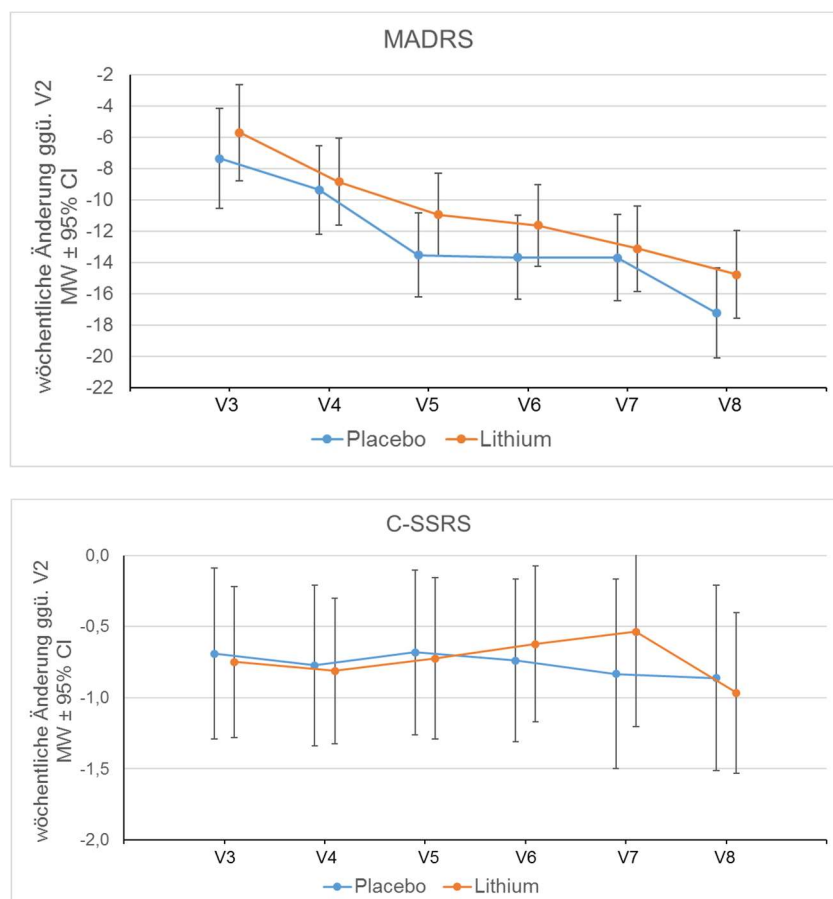
Abb. 7: wöchentliche prozentuale Änderung der selbstgerateten Sheehan-Suicidity Tracking Scale (S-STS) im Vergleich mit der Woche ab V2

Wöchentliche Änderung C-SSRS, MADRS, YMRS, HAMA-A Scores (verglichen mit V2)

Sowohl in der Lithium- als auch in der Placebogruppe fiel der Gesamtscore des MADRS über den Studienzeitraum kontinuierlich ab. Die beiden Gruppen unterschieden sich dabei weder im Betrag der wöchentlichen Abnahmen ($F(1;86,37)=0,964$; $p=0,329$) noch im Verlauf über die Zeit ($F(5;111,85)=0,641$; $p=0,669$) signifikant voneinander.

Auch hinsichtlich des Suicidal Ideation Scores der C-SSRS, des YMRS und der HAM-A ist weder der Unterschied in den wöchentlichen Änderungen (C-SSRS: $F(1; 78,44)=0,007$; $p=0,934$; YMRS: $F(1; 76,85)=0,275$; $p=0,654$; HAM-A: $F(1; 84,76)=0,581$; $p=0,448$) noch im Verlauf über die Beobachtungszeit zwischen den Gruppen (C-SSRS: $F(5; 65,25)=0,230$; $p=0,948$; YMRS: $F(5; 100,61)=1,732$; $p=0,134$; HAM-A: $F(5; 110,54)=0,406$; $p=0,844$) signifikant.

Die Verläufe der wöchentlichen Änderungen der einzelnen Fragebögen, jeweils verglichen mit V2, sind in Abbildung 8 dargestellt.



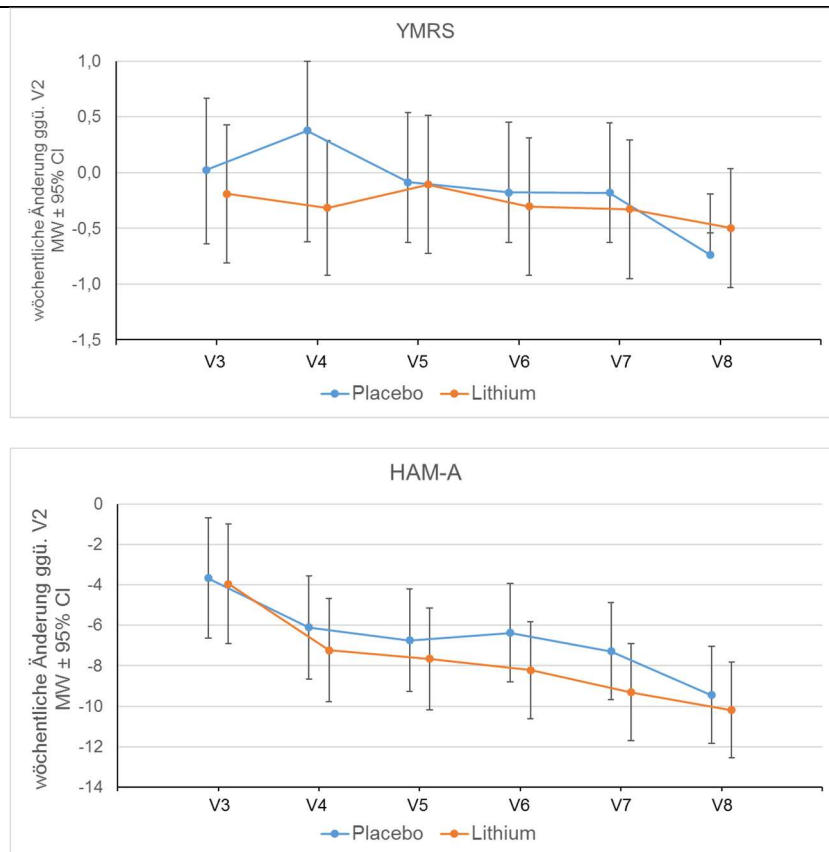


Abb. 8: Vergleich der wöchentlichen Änderungen im MADRS, C-SSRS, YMRS und HAM-A zwischen Lithium- und Placebogruppe, vorhergesagte Werte mit 95% CI Fehlerbalken

Zusammenhang wöchentliche Änderungen MADRS – C-SSRS

Der Korrelationskoeffizient zwischen den wöchentlichen Änderungen im MADRS und in der C-SSRS beträgt in der Lithiumgruppe $\rho=0,378$ ($p<0,001$), das heißt es besteht ein mittlerer positiver Zusammenhang. Je höher der wöchentliche Rückgang im MADRS ist, desto stärker gehen auch die Werte der C-SSRS zurück. In der Placebogruppe besteht ein ebenfalls positiver, mittlerer Zusammenhang zwischen den wöchentlichen Änderungen im MADRS und denen im C-SSRS ($\rho=0,398$, $p<0,001$).

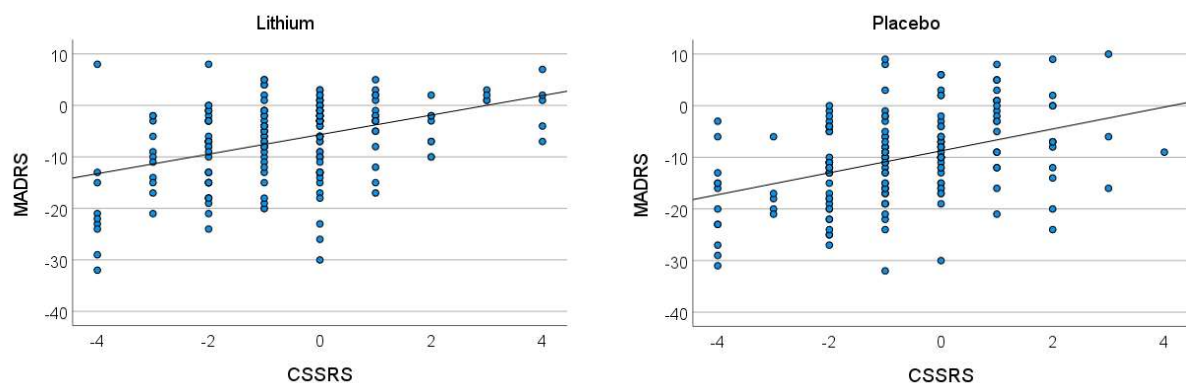


Abb. 9: Scatterplots zum Zusammenhang der wöchentlichen Änderungen im MADRS- und im C-SSRS-Gesamtscore mit Anpassungslinie; links: Lithium, rechts: Placebo

Zusammenhang wöchentliche Änderungen HAM-A und C-SSRS

In der Lithiumgruppe ist zwischen den wöchentlichen Änderungen der HAM-A und der C-SSRS kein signifikanter Zusammenhang zu beobachten ($\rho=0,085$; $p=0,269$), während in der Placebogruppe ein schwacher positiver Zusammenhang besteht ($\rho=0,231$; $p=0,004$).

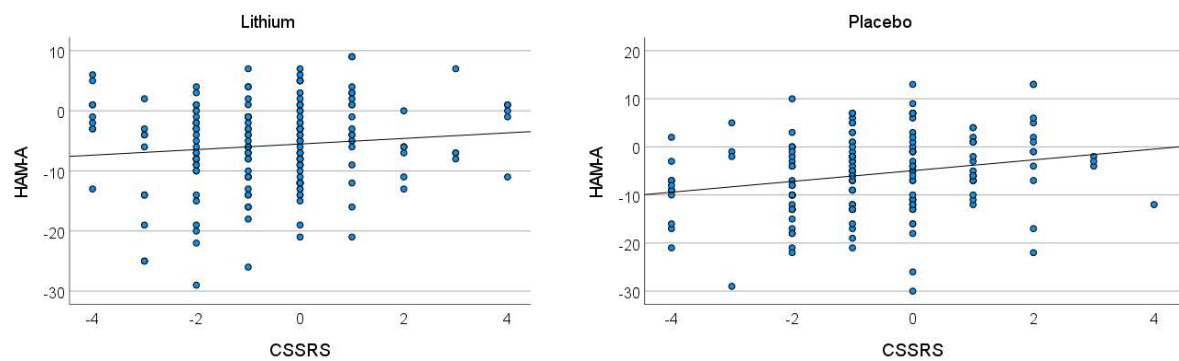


Abb. 10: Scatterplots zum Zusammenhang der wöchentlichen Änderungen im HAM-A- und im C-SSRS-Gesamtscore mit Anpassungslinie; links: Lithium, rechts: Placebo

Zusammenhang wöchentliche Änderungen YMRS und C-SSRS

In der Lithiumgruppe besteht zwischen den wöchentlichen Änderungen der YMRS und der C-SSRS ein schwacher negativer signifikanter Zusammenhang ($\rho=-0,230$; $p=0,002$), während in der Placebogruppe ein geringer nicht signifikanter positiver Zusammenhang besteht ($\rho=0,146$; $p=0,061$).

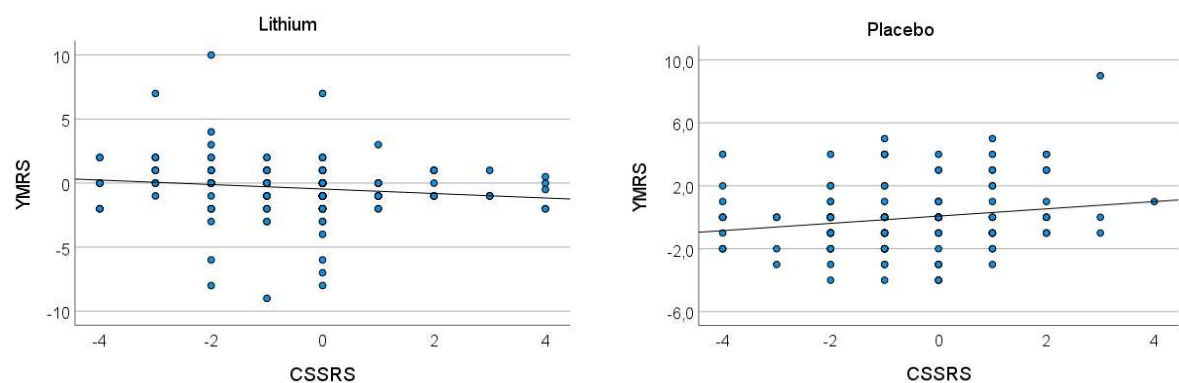


Abb. 11: Scatterplots zum Zusammenhang der wöchentlichen Änderungen im YMRS- und im C-SSRS-Gesamtscore mit Anpassungslinie; links: Lithium, rechts: Placebo

Vergleich Gesamtscores C-SSRS, MADRS, YMRS, HAM-A zu V2 zwischen den Zentren

Die Mittelwerte (SD) der Gesamtscores der C-SSRS, MADRS, YMRS und HAM-A in den sechs Zentren sind dargestellt in Tabelle 6.

		C-SSRS	MADRS	YMRS	HAM-A
TU Dresden	MW (SD)	3,31 (0,95)	32,59 (5,42)	1,29 (1,79)	25,81 (10,76)
	N	51	51	51	48
Dresden Neustadt	MW (SD)	4,20 (1,79)	39,40 (5,46)	1,80 (1,10)	19,40 (7,02)
	N	5	5	5	5
Schlosspark Klinik Berlin	MW (SD)	4,00 (1,41)	24,50 (2,12)	7,00 (5,66)	20,50 (6,36)
	N	2	2	2	2
Bochum	MW (SD)	1,00 (-)	23,00 (-)	3,00 (-)	13,00 (-)
	N	1	1	1	1
Würzburg	MW (SD)	1,00 (-)	23,00 (-)	1,00 (-)	11,00 (-)
	N	1	1	1	1
Berlin Hedwigshöhe	MW (SD)	4,33 (1,63)	38,17 (3,37)	1,67 (0,82)	23,67 (8,73)
	N	6	6	6	6
Göttingen	MW (SD)	3,50 (1,45)	30,08 (6,40)	0,75 (0,87)	20,92 (8,15)

	N	12	12	12	12
Frankfurt am Main	MW (SD)	2,90 (1,60)	34,40 (9,44)	2,10 (1,85)	24,33 (8,17)
	N	10	10	10	9
Heidelberg	MW (SD)	2,00 (1,41)	35,00 (19,80)	2,50 (0,71)	20,50 (20,51)
	N	2	2	2	2
Chemnitz	MW (SD)	4,50 (0,71)	42,50 (9,19)	2,50 (0,71)	19,50 (10,61)
	N	2	2	2	2

Tab. 6: Baselinewerte der C-SSRS, MADRS, YMRS and HAM-A nach Zentren

Prozent Studienteilnehmer, die die Studie vollständig abgeschlossen haben

Von allen 92 ausgewerteten Patienten gingen 4 in die Per Protocol Population ein. Drei der vier Patienten gehörten zur Lithiumgruppe (das entspricht einem Anteil von 6,3%), einer war der Placebogruppe (2,3%) zugeordnet. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,618$).

Mit den hier beschriebenen Ergebnissen konnte nicht nachgewiesen werden, dass Lithium in der Behandlung depressiver Episoden einen akut-antisuizidalen Effekt aufweist. Angesichts der nicht erreichten Fallzahl (nur ca. 1/3) ist dieses Ergebnis erwartbar.

Ergebnisse Sicherheit

Die Lithiumgruppe wies häufiger SAEs auf. Während der Studie kam es zu sieben schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Lithiumgruppe und zu keinem in der Placebogruppe.

Diese sind im Einzelnen:

- Lithiumintoxikation: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Gangataxie (Kausalität: wahrscheinlich)
- Sturz mit fragl. Bewusstlosigkeit, V.a. epilept. Anfall (Kausalität: möglich)
- Verdacht auf TIA, DD fokaler Anfall DD Lithiumintoxikation (Kausalität: möglich)
- Verlegung auf geschützte Station aufgrund erhöhter Anspannung/Erregung (Kausalität: möglich)
- Zittern (wieder aufgetreten), Wortfindungsstörung, Gangataxie (Kausalität: wahrscheinlich)
- 1 Suizidversuch (Methode: Strangulation) (Kausalität: unwahrscheinlich)
- Suizid (während einer Belastungserprobung) (Kausalität nicht beurteilbar)

Bei vier Patienten führte das SAE zum Absetzen des Prüfpräparats, bei zweien (Suizidversuch, Verlegung aufgrund erhöhter Anspannung/Erregung) wurde keine Änderung bezüglich des Prüfpräparates vorgenommen.

Bei einer Patientin aus der Lithiumgruppe kam es 8 Tage nach dem Studienende zum Suizid.

Es traten zwei Suizidversuche in der Lithium- und einer in der Placebogruppe auf. Jeweils ein Suizidversuch pro Gruppe wurde in der Intensität als „mild“ eingestuft sowie als nicht lebensbedrohlich und deshalb nicht SAE bewertet. Der dritte Suizidversuch wurde in der Intensität mit „mäßig“ bewertet und als SAE gezählt.

Der Suizidversuch in der Placebogruppe (32 Jahre, weiblich) fand einen Tag nach V5 statt, die in der Lithiumgruppe (22 Jahre, männlich und 25 Jahre, männlich) am Tag von V4 (der Lithiumspiegel an diesem Tag betrug 0,56 mmol/l) bzw. 3 Tage nach V3 (der Lithiumspiegel zu V3 betrug 0,53 mmol/l). Für alle drei Suizidversuche ist eine Kausalität unwahrscheinlich und es wurden keine Maßnahmen das Prüfpräparat betreffend, ergriffen. Alle drei Patienten nahmen ab V3 durchgängig die Prüfpräparate ein.

Acht Tage nach Studienabschluss (V8) und damit nach Absetzen des Prüfpräparats fand ein Suizid einer Patientin (57 Jahre) aus der Lithiumgruppe statt. Der Lithiumspiegel dieser Patientin betrug zu V8 (8 Tage vor dem Suizid) 0,80 nmol/l, zu V9 (5 Tage vor dem Suizid) hatte sie einen Lithiumspiegel von 0,20 nmol/l. Sie hatte ab V3 durchgängig zu jedem Visit 3 Tabletten Lithiumcarbonat 295 (entspricht 885 mg) eingenommen. Ihr Lithiumspiegel lag im Studienzeitraum von V3 bis V8 durchgängig zwischen 0,65 und 0,80 nmol/l.

Die Verteilung des Ausgangs der AEs zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ausgang des AEs und der Gruppenzuordnung ($\chi^2=9,77$, $p=0,045$). In 61,8% der AEs in der Lithiumgruppe (gegenüber 53,8% in der Placebogruppe) sind die Patienten wieder genesen, während bei 4,3 % (gegenüber 11,8% in der Placebogruppe) keine Besserung auftrat (siehe Tabelle 7).

Ausgang	Gesamt (n=428)	Placebo (n=195)	Lithium (n=233)
genesen	249 (58,2%)	105 (53,8%)	144 (61,8%)
im Genesungsprozess	119 (27,8%)	55 (28,2%)	64 (27,5%)
keine Besserung	33 (7,7%)	23 (11,8%)	10 (4,3%)
Tod	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
unbekannt	26 (6,1%)	12 (6,2%)	14 (6,0%)

Tab. 7: Verteilung des Ausgangs der AEs zwischen für Lithium und Placebo

Eine ausführliche Auflistung der AEs ist in Anlage 2 zusammengestellt. Erkrankungen des Nervensystems und sonstige Erkrankungen traten in der Lithiumgruppe signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe, während Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in der Placebogruppe signifikant häufiger zu verzeichnen waren.

Schlussfolgerung

Das Ausmaß an Suizidalität (als primäre Zielgröße mittels S-STS ausgewertet) hat sich in beiden Gruppen deutlich gebessert. Dieser Effekt kann durch die stationäre Aufnahme, die Zuwendung sowie der Beginn vielfältiger klinisch-therapeutischer Maßnahmen (inkl. Medikamente, psychotherapeutische Angebote etc.) erklärt werden.

Die Untersuchung der primären aber auch der sekundären Zielparameter hat in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt. Hierfür sind eine Reihe von Faktoren als Ursachen zu diskutieren:

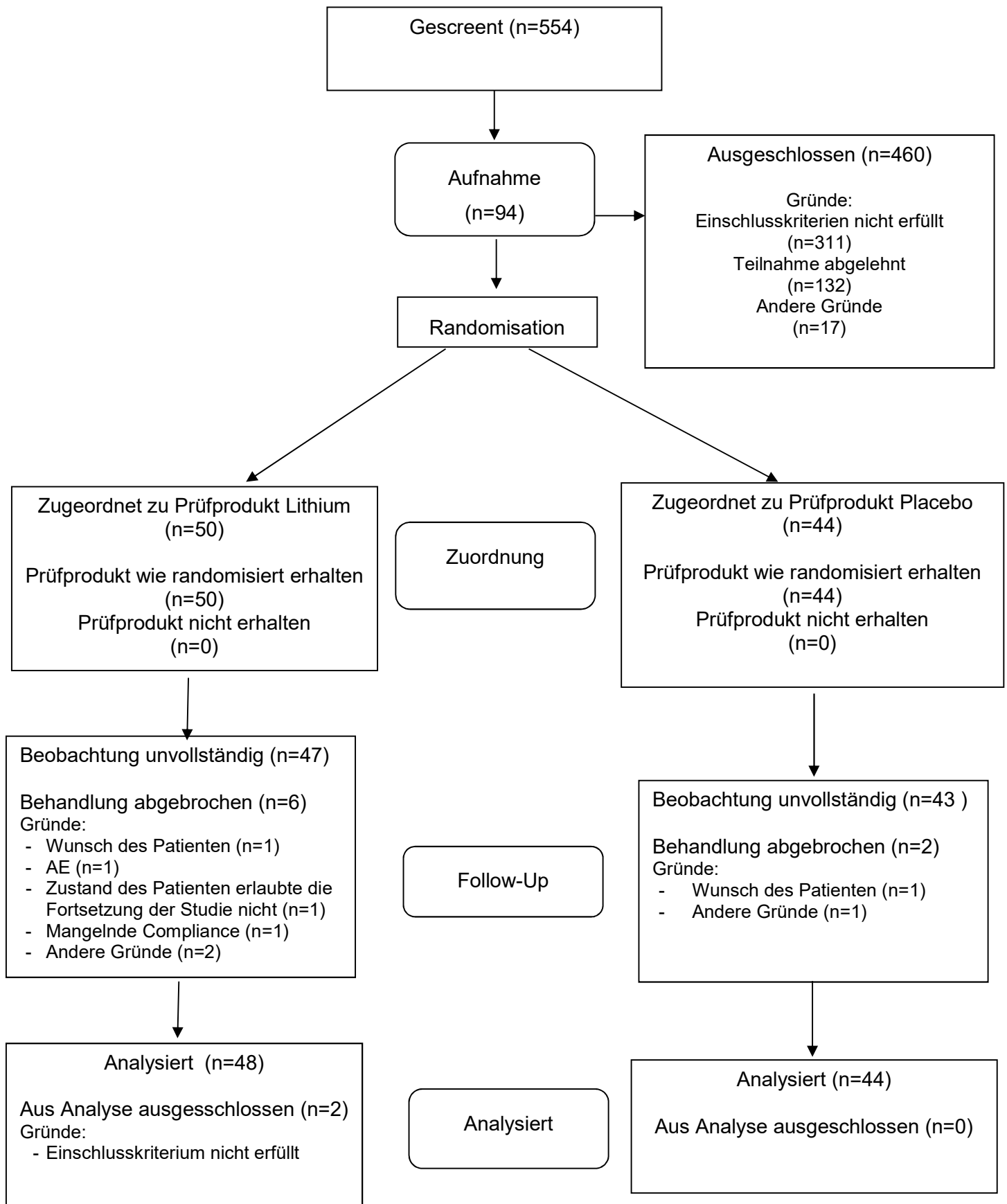
- Nicht erreichte Fallzahl (92 von ursprünglich anvisierten 254)
- Studienbedingungen mit der für beide Gruppen vorgehaltenen stationären Versorgung inkl. aller leitliniengerechten therapeutischen Massnahmen
- Unterschätzt worden war der Aufwand von Pre/Screening sowie eines möglichen Einschlusses der Patienten. Hier konnten alle Studienzentren die Erfahrung machen, dass zirka 10-15 Patienten pre-gescreent werden mussten, um am Ende einen Patienten für die Studie zu gewinnen. Hierfür war u.a. das Vorliegen von Persönlichkeitsstörungen (v.a. von emotional-instabilen Typ) ein Grund. In der Phase der Aufklärung und Information über die Studie gaben die Mehrheit der Patienten zunächst Bedenken gegenüber einer Lithiumbehandlung an. Übereinstimmend mit der klinischen Erfahrung existieren gegenüber dieser Substanz weiterhin Vorurteile und (unbegründete) Ängste.
- Die Dauer der Untersuchungszeit (mit einem Lithiumspiegel im therapeutischen Bereich) war möglicherweise zu kurz, um lithiumspezifische Effekte zu erkennen. Dazu kommt, dass nur 6 von 48 Patienten konstant einen Lithiumspiegel von über 0.6 mmol/l aufwiesen. Die anderen Patienten zeigten zwischenzeitlich kurzzeitige Abweichungen (knapp unter 0.6mmol/l) oder es wurde aus klinischen Gründen (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) ein niedrigerer Spiegel notwendig. Dies kann an der Besonderheit des Studiensettings liegen, welches im Rahmen des Prüfprotokolls sehr genau und regelmäßig Nebenwirkungen der Medikation erfragt oder steht im Zusammenhang mit dem Vorgehen des raschen (innerhalb von 1 Woche) Aufdosierens des Prüfpräparates. Eine weitere Ursache für die Anzahl von Nebenwirkungen und das damit verbundene mögliche Nicht-Erreichen des Zielspiegels liegt in der Aufbereitung des Prüfpräparates. Durch die Wahl der Substanz (Lithium Apogepha®) sowie die Möglichkeiten der Verblindung bestand nur die Möglichkeit der Verabreichung jeweils einer ganzen Kapsel (Tablette). Damit konnte keine Titration um +/- ½ Tablette erfolgen.

Die Studiendurchführung war z.T. sehr schwierig. Vielfältige und bei der Konzeption nicht absehbare Probleme (u.a. Wechsel von Prüfern, Schließung von Zentren, Stop der Lithiumherstellung, etc.) trugen zu einer verzögerten und eingeschränkten Rekrutierung bei.

Ein Nachweis spezifischer pharmakologischer Effekte ist auch unter den notwendigen Bedingungen (standardisierte Behandlungen gemäß Leitlinien) erschwert. Beide Gruppen erfahren bereits durch die stationäre Aufnahme und Behandlung eine gewisse Entlastung. Die Zuwendung, die sich durch die Teilnahme an einer Studie ergibt, erschwert die Detektion eines messbaren Unterschiedes in der Wirkung eines Medikamentes (oder einer Maßnahme) noch einmal.

Die Sicherheit der Behandlung im Rahmen der Studie konnte gewährleistet werden, hierzu trugen neben anderen Faktoren auch die wöchentlichen Studienvsiten sowie das zu Beginn notwendige stationäre Setting bei. Es kann vermutet werden, dass der stattgehabte Suizid im Zusammenhang mit dem Absetzen des Prüfpräparates (in diesem Fall Lithium) steht. Die bisher dazu bestehenden klinischen Erkenntnisse stammen ausschließlich aus dem Langzeitverlauf. Patienten, welche über viele Monate bzw. Jahre mit Lithium behandelt worden waren und dann diese Medikation absetzten, wiesen in einigen Fällen eine erhöhte Suizidalität auf. Diese Studie verwendete Lithium über einen sehr kurzen Zeitraum an (5 Wochen). Ein erhöhtes Risiko für das Absetzen nach einer so kurzen Behandlung konnte bei der Erstellung des Prüfplanes nicht angenommen werden. Dennoch wurde nach dem Suizid das Studienprotokoll dahingehend angepasst, so dass die Patienten bereits nach V8 regulär mit Lithium weiterbehandelt werden konnten, sollten es die klinischen Behandler für indiziert erachten.

Diese Studie war weltweit die erste doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie, welche untersuchte, ob Lithium einen akut- antisuizidalen Effekt aufweist. Aufgrund der nicht erreichten Fallzahl war es nicht möglich, die aufgestellte Hypothese zu bestätigen. Diese ist jedoch damit nicht ausgeschlossen, sondern sollte in anderen Studiensetting, bzw. ggf. mittels anderer Ansätze erneut überprüft werden.

CONSORT Flow Diagramm

UNTERSCHRIFTEN

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Für die Richtigkeit:

Cathrin Sauer
(Name Biometriker)

Sauer
(Unterschrift)

Bestätigt:

MICHAEL BAUER
(Name Studienleiter)

Bauer
(Unterschrift)

Anlage 1: Häufigkeiten der Verschreibungen einzelner Co-Medikamente in den unterschiedlichen Dosierungen, Angabe der Handelsnamen, Vergleich Lithium – Placebo

				Antidepressiva		Antidepressiva - Indikation Schlaf/Beruhigung		Neuroleptika - Indikation Spannungsreduktion/Beruhigung/Stabilisierung		Beruhigungs-/Schlafmittel - Beruhigung/Angstreduktion/ Schlafförderung	
				Placebo	Lithium	Placebo	Lithium	Placebo	Lithium	Placebo	Lithium
Abilify	10,00	mg	1x täglich					1	0		
	15,00	mg	1x täglich					1	0		
Agomelatin	25,00	mg	1x täglich	1	0						
	50,00	mg	1x täglich	1	0						
Amitriptylin ret.	75,00	mg	1x täglich	1	0						
	125,00	mg	1x täglich	2	0						
	150,00	mg	1x täglich	1	0						
Anafranil ret.	150,00	mg	1x täglich	1	0						
	225,00	mg	1x täglich	1	0						
	262,50	mg	2x täglich	1	0						
	300,00	mg	2x täglich	1	0						
Aponal	50,00	mg	3x täglich	0	1						
	75,00	mg	1x täglich	0	1						
Atosil	25,00	mg	nach Bedarf					2	1		
	30,00	gtt	nach Bedarf					1	0		
	50,00	mg	1x täglich					0	1		
			nach Bedarf					0	1		
Baldrian	1,00	sonstige	nach Bedarf							0	1
	180,00	mg	1x täglich							0	1

Bupropion	150,00	mg	1x täglich	2	0						
	300,00	mg	1x täglich	1	0						
Chlorprothixen	15,00	mg	2x täglich					1	0		
	25,00	mg	1x täglich					1	0		
	50,00	mg	1x täglich					1	0		
Cipralex	5,00	mg	1x täglich	1	2						
	10,00	mg	1x täglich	3	5						
	15,00	mg	1x täglich	1	2						
	20,00	mg	1x täglich	1	2						
Circadin	2,00	mg	1x täglich			1	0				
			nach Bedarf			1	0				
Citalopram	5,00	mg	1x täglich	1	0						
	10,00	mg	1x täglich	1	2						
	20,00	mg	1x täglich	2	4						
	25,00	mg	1x täglich	0	1						
	30,00	mg	1x täglich	1	3						
	40,00	mg	1x täglich	0	2						
Cymbalta	30,00	mg	1x täglich	2	1						
	60,00	mg	1x täglich	2	1						
	90,00	mg	1x täglich	0	1						
Dominal	80,00	mg	1x täglich						1	0	
	120,00	mg	1x täglich						1	0	
Doxepin	25,00	mg	1x täglich	1	0						
	50,00	mg	1x täglich	1	0						
	75,00	mg	1x täglich	1	0						
Duloxetin	30,00	mg	1x täglich	1	1						
	60,00	mg	1x täglich	1	1						
	90,00	mg	1x täglich	2	0						
	120,00	mg	1x täglich	1	0						

Elontril	150,00	mg	1x täglich	0	1						
	300,00	mg	1x täglich	1	1						
Faustan	5,00	mg	nach Bedarf						1	0	
	10,00	mg	nach Bedarf						1	0	
	30,00	mg	nach Bedarf						0	1	
Imipramin	75,00	mg	1x täglich	1	0						
Jatrosom	10,00	mg	1x täglich	0	1						
	20,00	mg	1x täglich	0	1						
	30,00	mg	1x täglich	0	1						
	40,00	mg	1x täglich	0	1						
	50,00	mg	1x täglich	0	1						
Lorazepam	,25	mg	1x täglich						1	0	
	,50	mg	1x täglich						4	3	
			2x täglich						5	5	
			3x täglich						3	4	
			4x täglich						0	3	
			nach Bedarf						1	1	
	,75	mg	2x täglich						1	0	
	1,00	mg	1x täglich						2	1	
			2x täglich						1	0	
			3x täglich						1	0	
			4x täglich						1	0	
	1,50	mg	1x täglich						1	0	
			3x täglich						3	0	
	1,75	mg	3x täglich						1	0	
	2,00	mg	3x täglich						3	0	
			4x täglich						1	0	
	2,25	mg	3x täglich						1	0	

	2,50	mg	1x täglich							1	0
			2x täglich							1	0
			3x täglich							1	0
			4x täglich							2	0
	3,00	mg	1x täglich							1	0
			3x täglich							2	0
	3,50	mg	3x täglich							1	0
	4,50	mg	3x täglich							2	0
	6,00	mg	4x täglich							1	0
	7,00	mg	nach Bedarf							1	0
Melneurin	12,50	mg	1x täglich					2	0		
			nach Bedarf					1	1		
	25,00	mg	1x täglich					2	0		
			nach Bedarf					1	3		
	50,00	mg	nach Bedarf					0	1		
Melperon	12,50	mg	1x täglich					1	0		
	25,00	mg	nach Bedarf					2	0		
	30,00	mg	1x täglich					0	1		
	50,00	mg	1x täglich					1	0		
Milna Neurax	50,00	mg	2x täglich	0	1						
	150,00	mg	1x täglich	0	1						
Milnacipran	25,00	mg	1x täglich	3	0						
	50,00	mg	1x täglich	3	0						
			2x täglich	1	0						
	75,00	mg	1x täglich	2	1						
			2x täglich	1	0						
	100,00	mg	1x täglich	1	0						
			2x täglich	2	0						

	125,00	mg	2x täglich	1	0						
Mirtazapin	7,50	mg	1x täglich	2	5	1	0				
	15,00	mg	1x täglich	18	17	1	0				
			2x täglich	1	0						
			nach Bedarf	1	0						
		ml	1x täglich	0	1						
	30,00	mg	1x täglich	14	21						
	45,00	mg	1x täglich	4	5						
	60,00	mg	1x täglich	1	0						
Pipamperon	20,00	mg	nach Bedarf					0	1		
	40,00	mg	1x täglich					1	0		
			nach Bedarf					1	0		
	120,00	mg	1x täglich					1	0		
Promethazin	25,00	mg	nach Bedarf					0	3		
	125,00	mg	3x täglich					1	0		
	175,00	mg	4x täglich					1	0		
Prothazin	12,50	mg	1x täglich					1	0		
	25,00	mg	1x täglich					1	0		
			nach Bedarf					1	0		
Quetiapin	25,00	mg	1x täglich					4	1		
			nach Bedarf					6	2		
	50,00	mg	1x täglich					8	3		
	75,00	mg	1x täglich					0	2		
	100,00	mg	1x täglich					5	3		
	125,00	mg	nach Bedarf					1	0		
	150,00	mg	1x täglich					4	3		
	200,00	mg	1x täglich					6	2		

	250,00	mg	1x täglich					1	0		
			nach Bedarf					0	1		
	275,00	mg	nach Bedarf					1	0		
	300,00	mg	1x täglich					1	1		
			nach Bedarf					3	2		
	350,00	mg	1x täglich					1	0		
	600,00	mg	1x täglich					0	1		
Remergil soltab	15,00	mg	1x täglich	0	1						
	30,00	mg	1x täglich	0	1						
Risperidon	,50	mg	1x täglich					0	1		
			2x täglich					0	1		
	1,00	mg	1x täglich					1	0		
Saroten retard	25,00	mg	1x täglich	1	0						
	50,00	mg	1x täglich	1	0						
	100,00	mg	1x täglich	1	0						
	125,00	mg	1x täglich	1	0						
Sertralin	25,00	mg	1x täglich	0	2						
	50,00	mg	1x täglich	3	6						
	75,00	mg	1x täglich	2	3						
	100,00	mg	1x täglich	5	5						
	125,00	mg	1x täglich	0	1						
	150,00	mg	1x täglich	0	6						
	175,00	mg	1x täglich	0	1						
	200,00	mg	1x täglich	0	2						
Stilnox	5,00	mg	1x täglich							1	0
Tavor	,25	mg	1x täglich							12	5
			2x täglich							9	2
			3x täglich							6	1

,50	mg	4x täglich						3	0
		1x täglich						16	22
		2x täglich						21	22
		3x täglich						16	14
		4x täglich						9	6
		nach Bedarf						1	12
,75	mg	3x täglich						1	0
1,00	mg	1x täglich						7	7
		2x täglich						5	12
		3x täglich						2	3
		4x täglich						0	3
		nach Bedarf						7	7
1,25	mg	3x täglich						1	0
1,50	mg	1x täglich						2	0
		2x täglich						0	1
		3x täglich						3	3
		4x täglich						1	0
		nach Bedarf						2	1
1,75	mg	2x täglich						1	0
		4x täglich						1	0
2,00	mg	1x täglich						1	0
		2x täglich						1	0
		3x täglich						0	2
		4x täglich						1	2
		nach Bedarf						4	3
2,50	mg	1x täglich						3	0
		3x täglich						0	1
		4x täglich						2	0

			nach Be- darf							1	0
	3,00	mg	1x täglich							2	0
			3x täglich							0	1
			4x täglich							1	0
	25,00	mg	1x täglich							0	1
Trazodon	50,00	mg	1x täglich	0	2						
	100,00	mg	1x täglich	0	2						
Trevilor	37,50	mg	1x täglich	1	3						
	75,00		1x täglich	9	8						
			2x täglich	1	1						
	112,50	mg	1x täglich	1	3						
	150,00	mg	1x täglich	7	12						
			2x täglich	0	1						
	225,00	mg	1x täglich	8	6						
			2x täglich	1	0						
	300,00	mg	1x täglich	2	0						
	375,00	mg	1x täglich	1	0						
Trimipramin	5,00	ml	nach Be- darf			1	0				
	10,00	ml	1x täglich			2	0				
			nach Be- darf			1	0				
	25,00	mg	1x täglich			1	0				
	50,00	mg	nach Be- darf			0	1				
Truxal	100,00	mg	nach Be- darf					0	1		
Valdoxan	25,00	mg	1x täglich	3	4						
	50,00	mg	1x täglich	2	1						
Zopiclon	3,75	mg	1x täglich							1	3
			nach Be- darf							1	3

Zyprexa	7,50	mg	1x täglich							8	2
			nach Bedarf							5	7
	195,00	mg	nach Bedarf							1	0
	2,50	mg	2x täglich					1	0		
	7,50	mg	1x täglich					1	0		
	10,00	mg	1x täglich					1	0		

Anlage 2: Anzahl der Probanden, die jemals eines der genannten AEs (einschließlich SAEs) angaben bzw. bei denen eines der genannten AEs aufgetreten ist, Vergleich Lithium - Placebo, Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher

	Probanden mit AE (incl. SAE)		Teststatistik für AE	SAE		Andauernde AEs	
	Placebo	Lithium		Placebo	Lithium	Placebo	Lithium
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Migräne Müdigkeit, Schlafstörungen/Alpträume, Schwitzen, Unruhe/Anspannung, Zittern/Tremor/Muskelzuckungen, Schwindel, Akkomodationsstörungen, verschwommendes Sehen)	77	123	$\chi^2=7,55$; $p=0,006$	0	5	35	37
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes/Niere (Magenschmerzen, Magendruck, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Vermehrtes/vermindertes Wasser lassen, Appetitminderung, Leberwert/Nierenwertveränderungen)	64	58	$\chi^2=3,27$; $p=0,007$			29	26
Erkrankungen von Skelett/Muskulatur -und Knochen (Krämpfe Muskeln, Gliederschmerzen, Gelenksschmerzen)	17	13	$\chi^2=1,60$; $p=0,205$			4	3
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (merkwürdiger/metallischer Geschmack)	2	2	exakter Test nach Fisher $p=1,000$			0	2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes, des Herzkreislaufsystems (Erkältungen, Schupfen, Husten, Heiserkeit, Druck/Engegefühl in der Brust, Herzklopfen/rasen, Anspannung in der Brust, Kreislaufprobleme, RR-Veränderungen)	20	13	$\chi^2=3,26$; $p=0,071$			7	3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Hautveränderungen, trockene Haut etc.)	10	6	$\chi^2=1,92$; $p=0,166$			7	4
Sonstige (Schilddrüsenerkrankungen, Laborwertveränderungen, Selbstverletzung/Suizidversuch/Suizid, anderen Infektionen/Entzündungen)	5	18	$\chi^2=5,56$; $p=0,018$	0	2	2	7
Spaltensummen	195	233		0	7	84	82

Übersicht Prüfplanamendments

Prüfplan Version	Patienteninformation & Einwilligungserklärung Version	Ethikkommission	Bundesoberbehörde
3.0F 11.11.2013	3.0F 11.11.2013	03.01.2014	27.11.2013
3.1F 18.06.2014		25.08.2014	21.07.2014
4.0F 09.02.2016 Bipolife 1.0F 10.02.2016	4.0F 13.01.2016 Bipolife 1.0F 11.02.2016	13.04.2016	26.02.2016
5.0F, 29.08.2016 Bipolife 2.0F, 14.09.2016	5.0F 29.08.2016 Bipolife 2.0F 29.08.2016	21.11.2016 (ZB)	21.11.2016 (G)
6.0F, 20.07.2018	6.0F, 17.07.2018	28.08.2018	22.08.2018
7.0F, 15.10.2018		19.11.2018	19.11.2018

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Alter Text	Neuer Text	Erläuterungen
S. 36: Zur Messung von Depressivität (als Fremd-rating): MADRS, Angst: HAMA, Impulsivität: BIS, Manische Symptomatik: YMRS, klinischer Gesamteindruck: CGI.	Zur Messung von Depressivität (als Fremd-rating): MADRS.	Reduktion der Fragebögen, die beim Screening und bei der Baseline zweimal ausgefüllt werden mussten, um unnötigen Stress für Patienten in der akuten suizidalen Phase zu minimieren.
S.36 Die bei Visite 1 dokumentierten Skalen werden erneut erhoben. Es werden erneut die Fragebögen STS-selbst, STS-fremd und MADRS erhoben. Zusätzlich werden folgende psychometrische Skalen durch den Studienarzt bzw. Psychologen erhoben: Zur Messung von Angst: HAMA, Impulsivität: BIS, Manische Symptomatik: YMRS, klinischer Gesamteindruck: CGI.	Die bei Visite 1 dokumentierten Skalen werden erneut erhobenEs werden erneut die Fragebögen STS-selbst, STS-fremd und MADRS erhoben. Zusätzlich werden folgende psychometrische Skalen durch den Studienarzt bzw. Psychologen erhoben: Zur Messung von Angst: HAMA, Impulsivität: BIS, Manische Symptomatik: YMRS, klinischer Gesamteindruck: CGI.	Siehe oben
<u>S 36:</u> Anlässlich Visite 5 (Tag 17 ± 2 Tage) werden als Sicherheitsparameter zusätzlich TSH, Kreatinin, Kreatininclearance-GFR sowie die Elektrolyte bestimmt.	Anlässlich Visite 5 (Tag 17 ± 2 Tage) werden als Sicherheitsparameter zusätzlich TSH, Kreatinin, Kreatininclearance GFR sowie die Elektrolyte bestimmt.	Geändert, weil die GFR durch bereits entnommene Blutproben gemessen werden kann. Die Messung der Kreatinin-Clearance erfordert eine 24-h-Urinprobenentnahme. Durch die Umstellung von Kreatinin auf GFR wird die Belastung für die Patienten reduziert, ohne ohne signifikante Änderung der Patientensicherheit. Wenn es jedoch Anzeichen für eine Nierenfunktionsstörung gibt und eine Überwachung des Kreatinins erforderlich ist, wird diese angewendet.
Das vom Patienten täglich ausgefüllte Tagebuch (S-STs) wird eingesammelt. Noch einmal werden mögliche AEs bzw. SAEs erfragt und ggf. dokumentiert. Der	Das vom Patienten täglich ausgefüllte Tagebuch (S-STs) wird eingesammelt. Noch einmal werden mögliche AEs bzw. SAEs	Zusätzliche Informationen zur weiteren Analyse des Behandlungseffekts hinzugefügt. Es wird keine Auswirkung auf die Patientensicherheit geben.

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Prüfer und der Patient sollen abschließend jeweils einschätzen, ob es sich beim Prüfpräparat um Verum oder Placebo gehandelt hat.	erfragt und ggf. dokumentiert. Der Prüfer und der Patient sollen abschließend jeweils einschätzen, ob es sich beim Prüfpräparat um Verum oder Placebo gehandelt hat.	
--	--	--

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Alter Text	Neuer Text	Erläuterungen
<u>Sekundäre Zielgrößen</u>	<u>Sekundäre Zielgrößen</u> <ul style="list-style-type: none"> die Änderung der fremdgerateten „Sheehan Suicidality Tracking Scale“ vom Beginn (V1) bis zum Ende der Behandlung (V8) 	Der STS-fremdgeratete Fragebogen zu Visite 1 soll jetzt auch in die Auswertung einbezogen werden. Grund dafür ist, dass der Score zur Baselinevisite schon durch TAU beeinflusst sein könnte.
Summenscore ≥ 8 auf der S-STs	Summenscore ≥ 8 auf der S-STs zu V1	Das Ausschlusskriterium entfällt zur Baselinevisite, da dies als Haupthindernis bei der Rekrutierung identifiziert wurde.
Tag 3 nach der 1. Einnahme	Tag 4 nach der 1. Einnahme	Die ersten Analysen haben ergeben, dass zum Tag 3 nach der 1. Einnahme noch nicht garantiert werden kann, dass der Steady-State-Bereich des Lithium-Spiegels bereits erreicht wurde. Dies führte zur Messung zu niedriger Spiegel als mit der Dosierung erreicht werden können. Die Konsequenz war eine unnötige Erhöhung der Dosierung, dies soll nun vermieden werden.
Diagnose einer emotional-instabilen und/oder antisozialen Persönlichkeitsstörung, Alkohol- bzw. Drogenabhängigkeit (positives Drogenscreening)	Diagnose einer emotional-instabilen und/oder antisozialen Persönlichkeitsstörung, bzw. Drogenabhängigkeit (positives Drogenscreening, falsch positive Tests durch Begleitmedikation ausgenommen)	<p>Die Alkoholabhängigkeit soll, um die Rekrutierungsrate zu erhöhen, kein Ausschlusskriterium mehr darstellen, da dies im Patientenkollektiv eine häufige Komorbidität darstellt.</p> <p>Es häufig zu positiven Nachweis von Benzodiazepinen, die sich mit der Begleitmedikation und nicht durch den Drogenkonsum erklären lassen. Dies soll kein Ausschlusskriterium mehr darstellen.</p>
Aufklärung Einwilligung, Demografie, Anamnese, EKG, körperliche Untersuchung, Ein – und Ausschlusskriterien, psychometrische Testung, Labor inkl. Lithiumspiegelbestimmung, ggf. Schwangerschaftstest,	Aufklärung, und Einwilligung in die Haupt – und in die Begleitstudie B2, Demografie, Anamnese, EKG, körperliche Untersuchung, Ein – und Ausschlusskriterien, psychometrische Testung, Labor inkl. Lithiumspiegelbestimmung, ggf. Schwangerschaftstest,	Zusätzlich zum ursprünglichen Protokoll soll eine Begleitstudie “Bipolife B2” integriert werden. Hier sollen an Patienten der Lithiumstudie, welche freiwillig dazu eingewilligt haben, 2 MRT-Untersuchungen (einmal für Einnahme Prüfpräparat und einmal nach Einnahme Prüfpräparat) durchgeführt werden. Ziel dieser Begleitstudie ist es, die neuronalen Korrelate akuter anti-suizidaler Behandlung mit Lithium bei Patienten mit affektiven Erkrankungen zu

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

		untersuchen und Bildgebungsmarker zu bestimmen, die mit dem Behandlungserfolg in der depressiven Phase verbunden sind.
1. Einnahme des Prüfpräparates	1. Einnahme des Prüfpräparates, 1. MRT – Begleitstudie Bipolife-B2	Siehe oben Begleitstudie
Der Tag der Visite 8 ist gleichzeitig der letzte Tag der Einnahme des Prüfpräparates,	Der Tag 7 der Woche 5 ist gleichzeitig der letzte Tag der Einnahme des Prüfpräparates, 2. MRT – Begleitstudie Bipolife B2 •	Präzisierung des Einnahmeendes. Dies wurde notwendig, da die Visite 8 zeitlich flexible angelegt werden kann. Siehe oben Begleitstudie
Eine vorzeitige Entblindung ist dann notwendig, wenn sich klinisch der Verdacht auf eine Intoxikation mit der Studiensubstanz ergibt.	• Eine vorzeitige Entblindung ist dann notwendig, wenn sich klinisch der Verdacht auf eine Intoxikation mit der Studiensubstanz ergibt und sich hieraus therapeutische Konsequenzen (beispielsweise ein Einleiten einer Dialyse) ergeben. Sollten die Maßnahmen lediglich das Pausieren bzw. Absetzen der Prüfsubstanz erforderlich machen, wäre keine Entblindung notwendig.	Präzisierung der Notwendigkeit zur vorzeitigen Entblindung. Dies soll unnötige Entblindungen vorbeugen.
	<p>1.1 ERGÄNZENDE MRT- UNTERSUCHUNG – BIPOLIFE B2</p> <p>In ausgewählten Zentren sollen zusätzlich MRT-Untersuchungen stattfinden. zweimal (vor der ersten Einnahme des Prüfpräparates, und 5 Wochen nach der ersten Einnahme des Prüfpräparates bzw. bei Medikationsveränderung auch früher) untersucht werden. Ziel dieser Begleitstudie ist es, die neuronalen Korrelate akuter anti-suizidaler Behandlung mit Lithium bei Patienten mit affektiven Erkrankungen zu untersuchen und Bildgebungsmarker</p>	Siehe oben Begleitstudie

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

	<p>zu bestimmen, die den Behandlungserfolg in der depressiven Phase vorhersagen.</p> <p>Für diese Begleitstudie, an der die Patienten freiwillig teilnehmen können, ist die Einwilligung der Patienten nach erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung in die Begleitstudie notwendig.</p> <p>Die Details des Ablaufs der ergänzenden MRT-Untersuchung – Bipolife B2 sind im Anhang 1 erläutert.</p>	
--	---	--

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Alter Text	Neuer Text	Erläuterungen
<p><u>Visiten 3 bis 8 (\pm 2 Tage)</u></p> <p>Psychometrische Tests, Vitalzeichen, Begleitmedikation, AEs und SAEs, Lithiumspiegel</p> <p>Der Tag 7 der Woche 5 ist gleichzeitig der letzte Tag der Einnahme des Prüfpräparates, 2. MRT – Begleitstudie Bipolife B2</p> <p><u>Visite 9 (Abschlussvisite, V 8 + 2 bis 5 Tage)</u></p> <p>Entspricht Visite 1 bis auf Aufklärung und Einwilligungserklärung</p>	<p><u>Visiten 3 bis 7 (\pm 2 Tage)</u></p> <p>Psychometrische Tests, Vitalzeichen, Begleitmedikation, AEs und SAEs, Lithiumspiegel,</p> <p><u>Visite 8 (Tag 35 \pm 2 Tage)</u></p> <p>Der Tag 7 der Woche 5 ist gleichzeitig der letzte Tag der Einnahme des Prüfpräparates, 2. MRT – Begleitstudie Bipolife B2</p> <p>Psychometrische Tests, Vitalzeichen, Halsumfang, Schwangerschaftstest, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, EKG, Begleitmedikation, AEs und SAEs, Lithiumspiegel, Beurteilung Placebo/Verum durch Patienten und Studienarzt</p> <p><u>Visite 9 (Abschlussvisite, V 8 + 5 bis 9 Tage)</u></p> <p>CGI-Fragebogen, Überprüfung Unerwünschte Ereignisse</p>	<p>In Einzelfällen, sollen die Patienten einer regulären Lithiumtherapie unterzogen werden. Da laut Fachinformation bekannt ist, dass ein Absetzen von Lithium zu einem Rezidiv der depressiven Symptomatik führen kann und um ein Entblinden der Patienten und/oder der Prüfer zu vermeiden, sollen die Abschlussuntersuchungen von Visite 9 auf Visite 8 verlegt werden. Zur Visite 9 (eine Woche nach V8) werden jetzt nur noch das Auftreten von Unerwünschten Eigenschaften und der CGI-Fragebogen abgefragt. Die letzte verblindete Lithiumspiegelbestimmung nach Absetzen des Prüfpräparates entfällt dabei.</p> <p>Somit kann unmittelbar nach Absetzen des Prüfpräparates mit einer Eindosierung einer regulären Lithiumtherapie begonnen werden. Aufgrund der raschen Elimination von Lithium aus dem Blut wird die erste unverblindete Lithiumspiegelbestimmung 3 Tage nach Absetzen des Prüfpräparates dabei effektiv die reguläre Lithiumtherapie messen und nicht vom Prüfpräparat beeinflusst.</p> <p>Zusätzlich ist es für den Patienten, gerade bei ambulanter Betreuung angenehmer, dass nicht mehr zwei aufwendige Visiten in</p>

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

		<p>kurzen zeitlichen Abständen aufeinanderfolgen.</p> <p>Nach unserer Einschätzung erhöht sich durch diese Änderung nicht das studienbedingte Risiko für die Patienten. Aufgrund einer verbesserten Möglichkeit zur Therapieumstellung gehen wir hier sogar von einem Vorteil für die weitere Behandlung der Patienten aus.</p>
<p>Am Tag 7 der Woche 5 erfolgt die letzte Einnahme der Studienmedikation. Danach wird diese abgesetzt. Aufgrund der sehr kurzen Dauer der Einnahme ist nicht mit Auftreten von Absetzphänomenen zu rechnen. Im Rahmen der Follow up Visite (V9) wird dann überprüft, ob der Serum-Lithiumspiegel unterhalb der Nachweisgrenze liegt.</p>	<p>Am Tag 7 der Woche 5 erfolgt die letzte Einnahme der Studienmedikation. Danach wird diese abgesetzt. Werden die Patienten vor Beendigung der Studie aus der stationären Behandlung entlassen, erfolgt die weitere Behandlung in der Ambulanz der jeweiligen Studienzentren.</p>	<p>Aus der Fachinformation geht nicht hervor, dass die Dauer der Einnahme sich auf das Auftreten von Absetzphänomen auswirkt.</p> <p>Zu Visite 9 soll keine studienbedingte Lithiumspiegelbestimmung durchgeführt werden, um den raschen Start einer regulären Lithiumtherapie zu ermöglichen, ohne dass es dabei zu einer Entblindung von Patient oder Prüfer kommt.</p>
	<p>WEITERBEHANDLUNG MIT LITHIUM</p> <p>Soll der Patient nach der Studie regulär mit Lithium weiterbehandelt werden, so ist zunächst eine geringere Einstiegsdosis zu empfehlen dies auch abhängig davon,</p>	<p>Da nicht klar ist, ob der Patient Verum oder Placebo bekommen hat, soll die Eindosierung der regulären Weiterbehandlung mit Lithium so gewählt werden, dass es weder durch eine zu hohe Dosis (nach Placebo) zu Unerwünschten Ereignissen kommt, noch dass durch eine zu niedrige Dosis die Gefahr von Absetzphänomen besteht.</p>

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

	welches Präparat verwendet wird (in der Studie wird Lithium Apogepha verwendet). Diese Entscheidung muss klinisch durch die weiterbehandelnden Ärzte getroffen werden. Drei Tage nach dem Absetzen des Prüfpräparates und der Umstellung auf Lithium kann das erste Mal unverblindet der Lithiumspiegel bestimmt werden und die Dosierung nach dem Klinikstandard durchgeführt werden.	
Im Rahmen einer Follow up Untersuchung (V9) wird eine abschließende Labor- sowie körperliche Untersuchung durchgeführt.	Im Rahmen einer Follow up Untersuchung (V9) werden letztmalig der CGI-Fragebogen ausgefüllt und unerwünschten Ereignisse überprüft.	Zu V9 sollen nur noch die Unerwünschten Ereignisse überprüft werden und der CGI-Fragebogen beantwortet werden.

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

<p>VISITEN 4 BIS 8 (WOCHE 2, TAG 3 BIS WOCHE 5, TAG 7, JEWEILS ± 2 TAGE)</p> <p>Die Durchführung der Visitermine V3 bis V8 erfolgt nach dem in Tabelle 1 dokumentierten Schema mit regelmäßiger Erfassung der psychometrischen Skalen sowie Messung des Lithium-Serumspiegels und der Vitalparameter. Begleitmedikationen, AEs bzw. SAEs werden dokumentiert. Tag 7 der Woche 5 stellt den letzten Tag der Einnahme der Studienmedikation dar.</p> <p>Anlässlich Visite 5 (Tag 17 ± 2 Tage) werden als Sicherheitsparameter zusätzlich TSH, Kreatinin, GFR sowie die Elektrolyte bestimmt.</p> <p>VISITE 9 (FOLLOW UP, WOCHE 6, V8 + 2 BIS 5 TAGE)</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine abschließende Untersuchung des Patienten inkl. einer klinisch-neurologischen Untersuchung, EKG, Vitalzeichen, Messung des Halsumfanges, Begleitmedikation, Laborkontrolle (inkl. Li-</p>	<p>VISITEN 4 BIS 7 (WOCHE 2, TAG 3 BIS WOCHE 5, TAG 3, JEWEILS ± 2 TAGE)</p> <p>Die Durchführung der Visitermine V3 bis V7 erfolgt nach dem in Tabelle 1 dokumentierten Schema mit regelmäßiger Erfassung der psychometrischen Skalen sowie Messung des Lithium-Serumspiegels und der Vitalparameter. Begleitmedikationen, AEs bzw. SAEs werden dokumentiert. Bei der Visite 5 (Tag 17 ± 2 Tage) werden als Sicherheitsparameter zusätzlich TSH, Kreatinin, GFR sowie die Elektrolyte bestimmt.</p> <p>VISITE 8 (WOCHE 5, TAG 7 ± 2 TAGE)</p> <p>Tag 7 der Woche 5 stellt den letzten Tag der Einnahme der Studienmedikation dar.</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine abschließende Untersuchung des Patienten inkl. einer klinisch-neurologischen Untersuchung, EKG, Vitalzeichen, Messung des Halsumfanges, Begleitmedikation, Laborkontrolle (inkl. Li-</p>	<p>Siehe oben</p>
---	---	-------------------

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

<p>thium-Serumspiegel), Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie die letztmalige Erfassung der psychometrischen Skalen. Das vom Patienten täglich ausgefüllte Tagebuch (S-STIS) wird eingesammelt. Noch einmal werden mögliche AEs bzw. SAEs erfragt und ggf. dokumentiert. Der Prüfer und der Patient sollen abschließend jeweils einschätzen, ob es sich beim Prüfpräparat um Verum oder Placebo gehandelt hat.</p>	<p>thium-Serumspiegel), Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie die letztmalige Erfassung der psychometrischen Skalen. Das vom Patienten täglich ausgefüllte Tagebuch (S-STIS) wird eingesammelt. Mögliche AEs bzw. SAEs werden erfragt und ggf. dokumentiert. Der Prüfer und der Patient sollen abschließend jeweils einschätzen, ob es sich beim Prüfpräparat um Verum oder Placebo gehandelt hat.</p> <p>VISITE 9 (FOLLOW UP, WOCHE 6, V8 + 5 BIS 9 TAGE)</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt soll der CGI-Fragebogen ein letztes Mal abgefragt werden, und Unerwünschte Ereignisse bzw. SAEs überprüft und dokumentiert werden.</p>	
<p align="center">Anhang 1</p> <p align="center">MRT-Begleitstudie („BipoLife-B2“)</p> <p align="center">zur Lithium – Studie</p>		
	<p>Die erste MRT-Untersuchung soll \pm 2 Tage um die Erstgabe des Prüf-</p>	<p>Die Erweiterung des Visitenzeitfensters soll die Terminfindung für die MRT-</p>

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

	präparates her-um erfolgen, die zweite Untersuchung \pm 2 Tage um die letzte Prüfpräparateeinnahme herum.	Untersuchungen erleichtern.
--	---	-----------------------------

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Alter Text	Neuer Text	Erläuterungen
Lithium apogepha	Quilonium® retard	Die Produktion von Lithium Apogepha wurde eingestellt, daher soll der Wechsel auf Quilonum retard erfolgen.
erhalten eine initiale Dosis von 295 mg am ersten und 885 mg am zweiten Tag	erhalten eine initiale Dosis von 450 mg am ersten und 900 mg am zweiten Tag	Die Tablettengröße variiert, daher ist die Dosierung am ersten und zweiten Tag geändert. Danach erfolgt die Dosierung gemäß Lithiumspiegel
<p>Studientag 0 (Baseline):</p> <p>0 0 450 mg 0</p> <p>(1. Tag der Einnahme)</p> <p>Studientag 1:</p> <p>0 450mg 0 450 mg</p> <p>(2. Tag der Einnahme)</p> <p>Studientag 3 (V3):</p> <p>Spiegelbestimmung</p> <p>(5. Tag der Einnahme, morgens)</p>	<p>Studientag 0 (Baseline):</p> <p>0 0 450 mg 0</p> <p>(1. Tag der Einnahme)</p> <p>Studientag 1:</p> <p>0 450mg 0 450 mg</p> <p>(2. Tag der Einnahme)</p> <p>Studientag 3 (V3):</p> <p>Spiegelbestimmung</p> <p>(5. Tag der Einnahme, morgens)</p>	Siehe oben
Zur Messung von Depressivität (als Fremdrating): MADRS, Suizidalität (Suizidideen/suizidales Verhalten) wird als Fremdrating durch die C-SSRS sowie die S-STS	Zur Messung von Depressivität (als Fremdrating): MADRS, Suizidalität (Suizidideen/suizidales Verhalten) wird als Fremdrating durch die C-SSRS sowie die S-STS (untersuchter Zeitraum in beiden Fragebögen: -,in den letzten 4 Wochen“) erfasst.	Der Untersuchungszeitraum in den Fragebögen STS-fremd und C-SSRS wurde zeitlich festgelegt, da es sonst aufgrund flexibler Visitenzeitpunkt zu Problemen kommt.
Es werden erneut die Fragebögen STS-selbst, STS-fremd, und MADRS erhoben.	Es werden erneut die Fragebögen STS-fremd, C-SSRS (untersuchter Zeitraum in beiden Fragebögen: -,in den letzten 4 Tagen“), STS-selbst und MADRS erhoben.	Siehe oben
	Bei den Fragebögen STS-fremd und C-SSRS beträgt der untersuchte Zeitraum zu den Visiten	Siehe oben

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

	3 bis 7 „in den letzten 7 Tagen“.	
	Bei den Fragebögen STS-fremd und C-SSRS beträgt der untersuchte Zeitraum zu den Visiten 3 bis 7 „in den letzten 4 Tagen“.	Siehe oben
Veränderung der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STS) zwischen Beginn (V2) und Ende (V8) der Studie;	Veränderung der fremdgerateten Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STS) zwischen Beginn (V2) und Ende (V8) der Studie; untersuchter Zeitraum „in den letzten 4 Tagen“.	Siehe oben
Änderung des Gesamtscores der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) von V2 zu V8;	Änderung des Gesamtscores der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) von V2 zu V8; untersuchter Zeitraum „in den letzten 4 Tagen	Siehe oben

Lithium – Substantial amendment notification form
DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT

Alter Text	Neuer Text	Erläuterungen
<ul style="list-style-type: none"> Diagnose einer emotional-instabilen und/oder antisozialen Persönlichkeitsstörung, Drogenabhängigkeit (positives Drogen-screening, falsch positive Tests durch Begleit-medikation ausgenommen) 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnose einer emotional-instabilen und/oder antisozialen Persönlichkeitsstörung. Patienten mit der Diagnose einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung dürfen nach klinischer Einschätzung dann eingeschlossen werden, wenn das selbstschädigende Verhalten nicht im Vordergrund steht und damit eine besondere Gefährdung des Patienten durch die Gabe von Lithium ausgeschlossen werden kann Drogenabhängigkeit (gemäß ICD10 bzw. DSM IV und positive Diagnose im MINI-Fragebogen) 	<p>Die Ausschlußkriterien werden spezifiziert und an die praktischen Notwendigkeiten angepasst. Dadurch soll eine Erhöhung der Rekrutierungsrate ermöglicht werden, ohne dass das Risiko für die Patienten steigt.</p>