

Von der Krebsbehandlung zur Stimmungsstabilisierung

Tamoxifen besitzt offensichtlich auch ein antimanisches Potenzial

Fragestellung: Hat Tamoxifen gegenüber Placebo oder als Add-on-Therapie eine Wirkung auf akute manische Symptome?

Hintergrund: Das synthetische nicht steroidale Antiöstrogen Tamoxifen, bekannt vor allem aus der Behandlung des Mammarkarzinoms, wurde aufgrund einer postulierten antimanischen Wirksamkeit in verschiedenen Studien bei der Bipolaren Störung getestet. Als Grundlage der Wirksamkeit von Tamoxifen in dieser Indikation wird die Hemmung der Proteinkinase C (PKC) angenommen, die eine wichtige Funktion in der Signalübertragung einnimmt. Im Tiermodell sowie bei der Therapie mit Valproat und Lithium konnten Veränderungen der PKC-Aktivität in Zusammenhang mit einer antimanischen Wirkung gezeigt werden.

Patienten und Methodik: In einer Metaanalyse wurden prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zusammengetragen, die entweder die Wirkung von Tamoxifen monotherapeutisch oder als Add-on-Therapie auf manische Symptome untersucht haben. Die Dosierungen schwankten zwischen 20 und 80 mg/Tag. Primäre Analysekritierien waren der Einfluss auf die durchschnittliche Veränderung der Manieskalen bei Therapieende, die Anzahl der Respon-

Palacios J, Yildiz A, Young AH et al. Tamoxifen for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology* 2019; 33: 177–84

der, definiert als 50% Reduktion der Manieskalen, und die anhand der Drop-out-Raten ermittelte Verträglichkeit.

Ergebnisse: Insgesamt wurden fünf RCT gefunden, die zwischen 2006 und 2014 publiziert worden waren. Die Studiendauer schwankte zwischen drei und sechs Wochen bei einer Gesamtzahl von 164 Patienten. Zwei Studien untersuchten Tamoxifen als Monotherapie, drei als Add-on zu Valproat oder Lithium. Die Ergebnisse wurden mittels Standard mean difference (SMD) angegeben. Demnach zeigte Tamoxifen bezüglich dem Endpunkt Manieskalenwerte eine leichte Überlegenheit gegenüber der Vergleichsgruppe (SMD 1,23), welche eher in der Monotherapie (SMD 1,77) als bei einer Add-on-Behandlung zu sehen war (SMD 0,82). Ähnliches fand sich bei der Veränderung der Skalenwerte und der Anzahl der Responder. Die Drop-out-Raten unterschieden sich nicht.

Schlussfolgerungen: Die Autoren werten Ihre Ergebnisse als vielversprechenden Hinweis auf ein antimanisches Potenzial für Tamoxifen bei der Manietherapie. Schwächen seien die fehlenden Aussagen zur Wirkung auf depressive Symptome sowie eine fehlende Datenlage zur Augmentation mit Dopaminantagonisten. Angemerkt wird auch eine theoretisch mögliche viel höhere Dosierung bis 200 mg/Tag. Komplikationen wie eine erhöhte Thromboseneigung wurden nicht gesehen, müssen aber, ebenso wie ein möglicherweise erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom bei einer Langzeittherapie bedacht werden.

– Kommentar von Martin Schäfer, Essen

Nur ein Hinweis auf einen eher geringen Zusatznutzen

Tamoxifen mit seinem Wirkmechanismus über die PKC-Hemmung stellt einen ermutigenden Ansatz dar, nach pathophysiologisch anders wirksamen neuen Substanzen zur Maniebehandlung zu suchen, insbesondere weil Effekte auch durch Valproat und Lithium auf die PKC-Aktivität gezeigt wurden. Besonders interessant ist, dass in Studien höhere Dosierungen möglich wären und erste positive Resultate auch für andere PKC-Inhibitoren wie Endoxifen gezeigt wurden. Zudem wären weitere Studien als Add-on zu den akut gut wirksamen Dopaminantagonisten wünschenswert.

Die Qualität der hier gezeigten Metaanalyse leidet allerdings unter der sehr geringen Anzahl von Publikationen pro Gruppe (zwei gegen Placebo, drei mit Vergleichssubstanzen) und der Darstellung der Effektstärke, da die SMD wenig Aussagen auf den tatsächlichen Nutzen für den Patienten erlaubt. Insgesamt ist das Resultat somit nur als Hinweis für einen zunächst eher geringen Effekt beziehungsweise Zusatznutzen zu werten. Auf die potenzielle Wirksamkeit bei schweren Manien sind

die Studiendaten eher nicht übertragbar. Da die Studien nur sehr kurze Zeiträume erfassten (drei bis sechs Wochen) fehlen Daten zur Langzeitprophylaxe, die dann aber auch das Thrombose- und Endometriumkarzinomrisiko in die Nutzen-Risiko-Analyse einbeziehen müssten.



Prof. Dr. med. Martin Schäfer, Essen

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie,
Psychosomatik und Suchtmedizin, Kliniken
Essen-Mitte
E-Mail: M.Schaefer@kem-med.com