

Moderne Aspekte in der Pharmakotherapie der Schizophrenie

In der medikamentösen Therapie der Schizophrenie werden klassische Antipsychotika immer häufiger durch atypische ersetzt. Über moderne Aspekte in der Pharmakotherapie der Schizophrenie, Wirksamkeit, Vor- und Nachteile typischer und atypischer Antipsychotika, Arzneimittelsicherheit sowie über Erfahrungen mit Aripiprazol, dem ersten partiellen Dopamin-Agonisten, orientierten Experten am Satellitensymposium von Bristol-Myers Squibb im Rahmen des VII. Internationalen Schizophrenie-Symposiums in Bern.

Die meisten alten Antipsychotika hätten ein bekanntes Potenzial an extrapyramidalen unerwünschten Reaktionen bis hin zu Spätdyskinesien, erläuterte Pierre Baumann, Professor für Psychopharmakologie an der Psychiatrischen Universitätsklinik Lausanne. Auch sei die Gefahr schwerwiegender unerwünschter Wirkungen – wie beispielsweise die Kardiotoxizität – erst spät entdeckt worden. Doch auch bei den modernen Antipsychotika seien die Risiken in den ersten Jahren nach der Einführung unterschätzt worden. Sie umfassten hämatologische (Agranulozytose Clozapin), kardiotoxische (QT-Verlängerung), metabolische (Gewichtszunahme, Diabetes, Lipidstoffwechsel) und neuroendokrine (Prolaktinerhöhung) Gefahren. Prof. Stefan Leucht von der Technischen Universität München schöpfte aus einem Fundus eigener Metaanalysen. Nur einige der neuen Substanzen erwiesen sich gegenüber den klassischen Antipsychotika als wirksamer bezüglich der Gesamt- und Negativsymptomatik. Clozapin sei bis heute bei therapieresistenten Patienten das Mittel der Wahl. Mit den neuen Antipsychotika sei das Risiko von Spätdyskinesien geringer, andererseits verursachten aber einige der neuen Präparate eine erhebliche Gewichtszunahme. Viele der konventionellen Antipsychotika seien nicht ausreichend in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden: So seien bis heute, 50 Jahre (!) nach Einführung des Chlorpromazins, bei den typischen Antipsychotika noch immer nicht die optimalen Dosierungen bekannt. Für die neuen Präparate spreche, dass sie vor ihrer Vermarktung in vielen randomisierten und kontrollierten

Studien untersucht worden seien, so Leucht.

Doch Baumann warnte davor, die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen bei einer Psychopharmakabehandlung mit den neuen Substanzen zu unterschätzen. Eine Vielzahl schizophrener Patienten benötigte nämlich eine umfangreiche Polymedikation. So sei vor einigen Jahren in den deutschsprachigen Ländern ein speziell für die Psychiatrie entwickeltes und von der Pharmaindustrie unterstütztes Pharmakovigilanzprogramm namens «Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie» (AMSP) eingeführt worden. Ziel des Programms sei es, schwer wiegende und bisher unbekannte unerwünschte Nebenwirkungen psychotroper Substanzen unter den Bedingungen der klinischen Routine zu erkennen.

Über erste klinische Erfahrungen und neuere Studien mit Aripiprazol, unter dem Markennamen Abilify® in der Schweiz seit dem 8. Juni 2004 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen, berichtete Dr. Thomas Müller, klinisch tätiger Oberarzt bei den Universitären Psychiatrischen Diensten Bern (UPD).

So hätten klinische Studien mit Aripiprazol eine gegenüber Placebo nachgewiesene und im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika vergleichbare Wirksamkeit bei der Behandlung schizophrener Psychosen nachweisen können (1). In einer Vergleichsstudie über 52 Wochen mit Haloperidol (10 mg) habe sich für Aripiprazol (30 mg) eine geringere Abbruchrate und eine signifikant bessere positive Beeinflussung der Negativsymptomatik gezeigt (2). In einer Cochrane Review (Aripiprazol for Schizophrenia, Sayeh & Morganti,

Feb. 2004), unter Einschluss von zehn randomisierten Studien mit insgesamt 4125 Patienten und Patientinnen, habe sich für Aripiprazol die gleiche kurz- und mittelfristige Wirksamkeit wie bei typischen und atypischen Antipsychotika gezeigt. Die Datenlage zu Quality of Life (QLS), Einkommen und kognitiven Funktionen sei gering. Bis heute seien keine relevanten Veränderungen des Prolaktinspiegels, der QTc-Zeit sowie des Glukosestoffwechsels nachgewiesen worden (5), so Müller zum Nebenwirkungsspektrum der neuen Substanz. Auch bei den extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen (EPS) und Gewichtszunahme seien gegenüber Placebo keine oder nur gering erhöhte Werte gemessen worden (5). Bei der Umstellung auf Aripiprazol sowie bei Neueinstellungen mit höherer Dosierung wiesen jedoch eine Reihe klinischer Fallberichte auf eine höhere Inzidenz von EPS hin; insbesondere sei über Akathisie und Frühdyskinesien berichtet worden. Müller machte sich bei der Umstellung auf Aripiprazol für eine langsame Wechselstrategie – mit allfälligem Austitrieren vor dem Einsatz von Aripiprazol stark. Keine Dosisanpassung sei bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sowie bei älteren Patienten notwendig. Dies unterstrich auch Baumann. Er verwies auf Interaktionen mit Fluoxetin.

Zu Beginn der Behandlung könnten allgemeine Nebenwirkungen auftreten, insbesondere Unruhe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schlafstörungen. Diese verschwänden aber in der Regel wieder. Zusammenfassend meinte Müller: «Aripiprazol bietet bei nachgewiesener Wirkung in der Akut- und Langzeitbehandlung ein gutes Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil.»

Prof. Martin Lambert vom Psychiatrischen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sprach über «Modern Management of Early Psychosis», die Früherkennung und Frühbehandlung psychotischer Störungen. Obwohl die Primärprävention nachgewiesenermassen von Bedeutung wäre, werde

sie vernachlässigt: Die Dauer der unbehandelten Krankheit (DUP) sei positiv mit einem schlechteren Verlauf (ausgeprägte Negativsymptomatik, niedriges Funktionsniveau) assoziiert. Aus einer longitudinalen Bildgebungsstudie gäbe es erste Hinweise, die darauf hindeuteten, dass einige der mit der Psychose assoziierten Auffälligkeiten der grauen Substanz dem Auftreten der ersten psychotischen Symptome vorangingen. Andere hingegen stünden im Zusammenhang mit der psychotischen Erstmanifestation und könn(t)en vielleicht durch eine erfolgreiche Früherkennung und -intervention vermieden werden.

Früherkennung und Frühbehandlung mit Intervention (möglichst) auf Stufe des Prodromalstadiums und Verkürzung der DUP sollten Ziele in Prävention und Behandlung der Psychose sein. Probleme bei der Früherkennung seien Definitionsschwierigkeiten des psychosenahen Prodroms, eine lange DUP, eine schlechte Aufklärung der Gesellschaft, ein hochschwelliger Zugang zur Therapie und ein unzureichendes Hilfesystem, so Lambert. Spezifische Behandlungszentren wie das Early Psychosis Prevention and Intervention Centre in Melbourne (EPPIC) oder das Psychose-Ersterkennungs- und Behandlungsprojekt (PEB) in Hamburg hätten ein spezielles, langfristiges Behandlungsprogramm entwickelt: Die Behandlung sollte möglichst ambulant oder tagesklinisch mit hohem «home treatment» sein und alle wesentlichen therapeutischen Elemente umfassen wie Psychoedukation, Familientherapie, Suchtintervention, Compliantherapie. Die antipsychotische Medikation sollte vorsichtig und mit gut verträglichen atypischen Antipsychotika erfolgen. Ersterkrankte sprächen besser auf Antipsychotika an, auch sei wegen des jungen Ersterkrankungsalters die Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu intensivieren. Lambert kritisierte, dass viele erprobte Interventionen nicht standardgemäss angeboten würden: «In Deutschland bekommen nur etwa

10 Prozent der Patienten und ihre Angehörigen eine solche Behandlung!» Prof. Dieter Brenner, Ordinarius für Sozialpsychiatrie an den UPD und Chair der Veranstaltung, brach eine Lanze für die Psychotherapie. Pharmakotherapie und psychotherapeutische Interventionen vermöchten den Metabolismus und die Mikrostruktur des Gehirns direkt zu beeinflussen, dies hätten verschiedene Studien der letzten Jahre gezeigt. Nur in der Kombination der beiden, so Brenner, liessen sich überdauernde Veränderungen im Verhalten, in der Kognition und den Emotionen erzielen. ■

Dr. med. Josef Amrein

Literatur:

1. Potkin S. et al.: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681–90.
2. Kasper S. et al.: Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm* 2003; 6: 325–37.
3. Marder S.R. et al.: Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 61 (2–3): 123–36 (Meta-Analysis).

Für weitere Informationen kontaktieren Sie:

Bristol-Myers Squibb GmbH
Dr. Frédéric Prince
Product Manager CNS
Neuhofstrasse 6
6341 Baar
Tel. 041-767 72 00
Fax 041-767 73 05

Kurzfachinformation:

Abilify®: Atypisches Antipsychotikum, Liste B. **Zusammensetzung:** Aripiprazol; Tabletten zu 10 mg, 15 mg und 30 mg. **Indikation:** Schizophrenie. **Dosierung:** Anfangs- und Standarddosis 15 mg 1x täglich; Dosierungsbreite 10–30 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwangerschaft, Stillzeit, orthostatische Hypotension, erniedrigte Krampfschwelle, Spätdyskinesien, malignes neuroleptisches Syndrom. **Interaktionen:** Potente CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Schlaflosigkeit, orthostatische Hypotension, Tachykardie. **Packungen:** 10 mg: 28 und 56 Tabletten. 15 mg: 28 und 56 Tabletten. 30 mg: 28 und 56 Tabletten. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder bei Bristol-Myers Squibb GmbH, 6341 Baar. www.bms.ch