

wurde in einer offenen einarmigen Pilotstudie mit 50 Patienten im Alter zwischen 15 und 43 Jahren nachgewiesen. Die Patienten erhielten in zweiwöchigen Abständen 25 bis 50 mg langwirksames Risperidon über eine Beobachtungsdauer von zwei Jahren. Von den 39 (78%) der Patienten mit einem klinischen Ansprechen erlitten vier einen Rückfall, 32 (64%) Patienten konnten unter dem Depot-Neuroleptikum in Remission gehalten werden, die Lebensqualität verbesserte sich. Die Verträglichkeit war gut. 10 Patienten benötigten zur Linderung extrapyramidaler Störungen eine anticholinerge Medikation, ein Patient entwickelte eine persistierende Dyskinesie. Die Prolactin-Spiegel erhöhten sich bei 18 Patienten, bei vier wurden entsprechende klinische Effekte (Amenorrhö, Galaktorrhö) registriert. Eine Gewichtszunahme in den ersten zwölf Monaten war häufig.

Metakognitives Training steigert Adhärenz

Zur Sicherstellung einer möglichst hohen Therapieadhärenz stehen ineinandergreifende Interventionen zur Verfügung: Hervorheben des therapeutischen Bündnisses unter deutlicher Einbeziehung der Medikation, Erkennen negativer Überzeugungen wie „Medikamente machen abhängig“, Erkennen der Faktoren, die zur Non-Compliance führen, Einsatz verhaltensmedizinischer Techniken zur Erinnerung an die Medikamenteneinnahme oder einfacher Applikationsmodus in Form beispielsweise von Depot-Neuroleptika, gegebenenfalls bereits in der Frühphase. Wichtig wäre auch eine vermehrte Nutzung des Pflegedienstes.

Spezielle Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz sind unter anderem die Psychoedukation und – als neu entwickeltes Instrument – das metakognitive Training (MKT), das unter Leitung von Prof. Moritz, Hamburg, entwickelt wurde. Ziel des metakognitiven Trainings ist, das Bewusstsein für eine Reihe Schizophrenie-typischer Denkverzerrungen bei den Betroffenen zu schärfen. In acht Trainingseinheiten werden die Patienten auf humorvolle Art angeleitet,

ihr bisheriges Problemlösungsverhalten kritisch zu hinterfragen, zu verändern und die Inhalte des Trainings im Alltag umzusetzen. Vor allem das Ziehen voreiliger Schlüsse, das Beharren auf Fehlurteilen, eine selektive und häufig eingeeengte Abstraktion und negative Denkinhalte als krankheitstypische Denkmuster werden den Schizophrenie-Patienten verdeutlicht und positive Lösungsansätze als „Aha-Erlebnisse“ vermittelt. Das metakognitive Training ist interaktiv, für die meisten Schizophrenie-Patienten geeignet und wird als Gruppentherapie angeboten.

In einer Reihe von kleineren Studien wurden Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität des MKT dokumentiert. Nach bisherigen Befunden vermindern sich vor allem die Wahnideen im Vergleich zu einem konventionellen kognitiven Trainingsprogramm. Eine Adaptation für Patienten mit Depressionen und Zwangsstörungen ist geplant, im nächsten Jahr wird ein Individualtraining unter der Bezeichnung MKT⁺ angeboten werden.

Auch die Implementierung in den Klinikalltag ist gelungen, zum Beispiel in der Klinik Marienheide. Hier wird vor allem Pflegepersonal mit den Inhalten

Schizophrenietherapie

Paliperidon ER schafft Voraussetzung für Compliance

Durch ausgeprägte antipsychotische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit bringt Paliperidon ER (Invega®) Lebensqualität für Schizophrene. Für Patienten mit Mehrfachmedikation oder Substanzmissbrauch führt das geringe Interaktionspotenzial des Wirkstoffs zu mehr Arzneimittelsicherheit und weniger Nebenwirkungen. Die Umstellung auf Paliperidon ER eröffnet damit die Chance für bessere Adhärenz und größere Zufriedenheit der Patienten und somit für ein gutes klinisches Ergebnis.

Das Risiko von Interaktionen über das Cytochrom-P450-(CYP-)System ist bei Patienten mit Schizophrenie hoch: Etwa 40% aller Patienten nehmen drei oder mehr psychotrope Medikamente ein [1]. Oft sind zusätzlich internistische Medikamente erforderlich. Außerdem ist Substanzmissbrauch in Form von Niko-

und Zielen des MKT vertraut gemacht. Die Pflegekräfte sind dadurch auch in der Lage, eine gute und tragfähige Beziehung zu den Patienten aufzubauen. Mitarbeiter- und Patientenzufriedenheit nehmen zu, der Verbrauch an Akutmedikamenten sinkt und die Adhärenz der Patienten zu den Therapieangeboten wird deutlich besser.

Die verschiedenen Module des metakognitiven Trainings sind auf der Website der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (www.uke.de/kliniken/psychiatrie/) zugänglich.

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. Martin Lambert, Hamburg, Prof. Dr. Steffen Moritz, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. Karsten Wolf, Marienheide, Pressegespräch „Metakognitives Training und Risperdal® CONSTA® – Zwei effektive Bausteine zur Förderung der Adhärenz in der Langzeitbehandlung schizophrener Patienten“, Hamburg, 24. September 2009, veranstaltet von Janssen-Cilag.
- Emsley R, et al. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:210–3.
- Lambert M, Naber D. *Pharmakotherapie der Schizophrenie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Paliperidon ER wird überwiegend unverändert renal eliminiert, so dass kaum klinisch relevante Interaktionen über das CYP-System zu erwarten sind. Es ist auch keine Dosisanpassung wegen Leberfunktionsstörungen oder bei Rauchern erforderlich. Zugleich flutet Paliperidon dank der osmotisch regulierten Retardformulierung in Paliperidon ER gleichmäßig über 24 Stunden an. Bei nur einmal täglicher Einnahme werden so gleichmäßige Wirkstoffkonzentrationen im Blut erzielt und unerwünschte Wirkungen, die mit fluktuierenden Plasmaspiegeln und hohen Konzentrationspitzen verbunden sind, reduziert. Bei verminderter Wirksamkeit sollte man – neben Non-Compliance – auch an die Möglichkeit von genetischen Polymorphismen wie den Ultra-Rapid- oder Poor Metabolizern denken.

Vorteile in der Akut- und Erhaltungstherapie

In einer offenen, sechswöchigen multizentrischen Studie mit 294 Patienten mit einer akuten Exazerbation der Schizo-

phrenie (PANSS-Gesamtwert bei Baseline ≥ 70) verbesserte sich unter Paliperidon ER (3–12 mg/Tag) bei zwei von drei Patienten (66,3%) der PANSS-Gesamtwert um mindestens 30%. Der Anteil der Patienten, der zu Beginn der Studie gemäß der CGI-S-Skala als „schwer erkrankt“ eingestuft wurde, sank unter der Therapie mit Paliperidon ER von 74,1% auf 20,0%. Nahezu die Hälfte der Patienten (48,3%) konnte bei Studienende als nur noch „leicht“ oder „nicht mehr krank“ eingestuft werden. Auffallend war auch die signifikant verbesserte Schlafqualität sowie eine deutlich verminderte Tagesmüdigkeit ($p < 0,0001$) [2].

An einer weiteren Phase-IV-Studie nahmen 81 nicht akut erkrankte Schizophrenie-Patienten teil, bei denen sich andere Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol oder Haloperidol bereits als nicht ausreichend wirksam erwiesen hatten. Wie die Interimsanalyse nach drei Monaten zeigt, führte die Umstellung auf Paliperidon ER zu deutlichen Fortschritten: Der

PANSS-Wert und klinische Gesamteindruck verbesserten sich signifikant, die Anzahl der als „nicht mehr krank“ oder nur noch „leicht krank“ eingestuften Patienten verdoppelte sich (19,8% vs. 49,4%) und das psychosoziale Funktionsniveau steigerte sich signifikant (alle $p < 0,0001$) [3].

Quellen

1. Haen E. Datenbank der AGATE 2004
2. Schreiner A, et al. Safety, tolerability and treatment response of flexible doses of paliperidone ER in acutely exacerbated patients with schizophrenia. Posterpräsentation auf dem Kongress der World Psychiatric Association, Florenz, 1. bis 4. April 2009.
3. Schreiner A, et al. Safety, tolerability and efficacy of flexible doses of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia. Posterpräsentation auf dem Kongress der World Psychiatric Association, Florenz, 1. bis 4. April 2009.

Priv.-Doz. Dr. Thomas Messer, Augsburg, Dr. Thomas Wobrock, Göttingen. Pressegespräch „Die Pharmakologie von INVEGA® und ihre Bedeutung für Wirksamkeit, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit“, Berlin, 23. Juni 2009, veranstaltet von Janssen-Cilag Pharma GmbH.

Dr. med. Nana Mosler,
Wiesbaden

Schizophrenie im Jugendalter

Günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Risperidon

In einer 8-wöchigen Doppelblindstudie wurden jugendliche Schizophrenie-Patienten mit Risperidon im Dosisbereich von 1,5 bis 6,0 mg/Tag oder 0,15 bis 0,6 mg/Tag behandelt. Der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) besserte sich unter den höheren Dosen signifikant stärker ($p < 0,001$) als unter den niedrigen Dosen. Nur 4% der Patienten unter 1,5 bis 6,0 mg/Tag beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse.

Schizophrenie-Studien mit Kindern und Jugendlichen sind selten und die Zahl der teilnehmenden Patienten ist meist niedrig. Oft handelt es sich um Fall-Studien, offene kleine Pilotstudien oder Einzelfallberichte. Daten aus Doppelblindstudien stehen nicht zur Verfügung.

Die Autoren der vorliegenden Studie haben das Verdienst, erstmals Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten in einer Doppelblindstudie bei einer größeren Zahl jugendlicher Patienten erhoben zu

haben. Die Studie wurde von April 2001 bis März 2006 in 41 Zentren in Europa und den USA durchgeführt.

Studiendesign

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Dosisbereiche von Risperidon (1,5–6 mg/Tag = Behandlung A, sowie 0,15–0,6 mg/Tag = Behandlung B) bei Jugendlichen mit einer Schizophrenie über einen Zeitraum von 8 Wochen.

Der höhere Dosisbereich umfasste Dosen, die sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hatten, während der niedrigere Bereich als Kontrolle diente. Es wurde angenommen und den Patienten so mitgeteilt, dass die niedrigen Dosen unwirksam sein könnten. Begleitend zur medikamentösen Therapie erhielten die Patienten eine Psychotherapie und Psychoedukation. In die beiden Behandlungsarme wurden insgesamt 257 Patienten eingeschlossen (Behandlung A, $n = 125$; Behandlung B, $n = 132$).

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von wenigstens 7 Tagen, innerhalb derer nicht erlaubte Substanzen abgesetzt wurden. Daran schloss sich eine 8-wöchige Doppelblindphase an. Klinische Beurteilungen wurden bei Einschluss und an den Tagen 7, 14, 28, 42 und 56 vorgenommen.

Die Studienmedikation wurde als Lösung einmal täglich oder zweimal täglich als geteilte Dosis eingenommen. Die Startdosis in der Behandlung A betrug