

delnde Arzt den Patienten daher in die Therapieentscheidung miteinbeziehen. So kann er mit dem Patienten beispielsweise folgenden „Deal“ abschließen: „Lassen Sie uns die Behandlung mit Olanzapin in Depotform zunächst versuchen. Wenn es nicht klappt, können Sie die Behandlung jederzeit nach Absprache mit mir absetzen.“

Im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs sollte der behandelnde Arzt den Patienten im Vorfeld über die Depottherapie ausführlich informieren. Wichtig dabei ist, dem Patienten zu erklären, dass das Präparat kein Suchtpotenzial und auch keine persönlichkeitsverfremdenden Eigenschaften besitzt. So lassen sich entsprechende Ängste, die sich negativ auf die Therapietreue auswirken könnten, vorzeitig ausräumen.

Die aus Sicherheitsgründen nach der Injektion erforderliche dreistündige Beobachtungszeit kann in der Klinik ohne großen zusätzlichen Aufwand überbrückt werden. Der Patient sollte dabei verschiedene Möglichkeiten haben, diese Wartezeit individuell zu gestalten. So kann ihm angeboten werden, als Gast an den offenen Therapieangeboten teilzunehmen oder die Stationen zu besuchen und dort Kontakte zu pflegen. Sollte der Patient gegen Anraten des Arztes früher die Station verlassen wollen, ist es wichtig, dies zu dokumentieren. Um die Anzahl der Arbeitstage, die durch die Injektionstermine verloren gehen, möglichst zu minimieren, ist es sinnvoll, wenn die Klinik Termine nach der Arbeitszeit oder am Wochenende anbietet; diese werden von den Patienten aller Erfahrung nach gerne angenommen.

#### Quelle

Dr. Marius H. Houchangnia, Haselünne. Pressegespräch „ZypAdhera® – Erfahrungen aus einem Jahr praktischer Anwendung“, veranstaltet von der Lilly Deutschland GmbH, München, 27. Mai 2010.

#### Literatur

1. Möller HJ, et al. Compliance bei Schizophrenie und vergleichbaren psychotischen Störungen. *Psychopharmakotherapie* 2007;14:14–22.
2. Liebermann JA, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia. Implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 9):5–9.
3. Hellewell JSE. Präsentiert im Rahmen des 11. Kongresses der ECNP, 31.10.–4.11.1998, Paris.
4. Detke H, et al. Olanzapine long-acting injection for maintenance treatment of schizophrenia. Poster präsentiert auf dem CINP, 13.–17.7.2008, München.

Stefan Oetzel, Tübingen

## Zwangsstörung

### Quetiapin steigert die Wirksamkeit von Citalopram

**In einer 10-wöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer Zwangsstörung, die noch nicht medikamentös behandelt worden war, zusätzlich zu Citalopram entweder Quetiapin oder Plazebo. Der Zusatz von Quetiapin führte zu einer signifikant stärkeren Verringerung der Zwangssymptome. Die Abnahme im Gesamtscore der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) bis zum Endpunkt ging jedoch allein auf die Verringerung der Zwangsgedanken zurück. Bei den Zwangshandlungen trat im Vergleich zu Plazebo keine Besserung ein.**

Die medikamentöse Behandlung der Zwangsstörung ist schwierig. Erfolge treten erst bei längerer Behandlung ein und die Ansprechrates sind eher niedrig. Als Mittel der ersten Wahl gelten die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Allerdings sprechen nur bis zur Hälfte der in Studien behandelten Patienten auf eine SSRI-Therapie ausreichend an, das heißt mit einer Abnahme des YBOCS-Scores um wenigstens 35%. Eine schnellere Besserung und eine höhere Ansprechrates sind ein bisher nicht erreichtes Behandlungsziel.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Antipsychotika, darunter auch Queti-

apin, die Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern steigern können. Allerdings wurden alle diese Untersuchungen bei Patienten mit einer behandlungsresistenten Zwangserkrankung durchgeführt.

Das Ziel der vorliegenden Studie war der Nachweis einer Wirksamkeitssteigerung von Citalopram durch Quetiapin im Vergleich zu Plazebo bei Patienten, die bisher noch keine Medikamente (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Antipsychotika) gegen diese Erkrankung eingenommen hatten. Die Studie wurde von November 2003 bis Juni 2005 in der Klinik für Angststörungen der Universität Utrecht durchgeführt.

#### Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Zwangsstörung nach DSM-IV-Diagnosekriterien und einem YBOCS-Score von  $\geq 17$  oder von  $\geq 11$ , wenn nur Zwangsgedanken oder nur Zwangshandlungen vorhanden waren. Ausschlusskriterien waren unter anderem:

- Gegenwärtige oder frühere Einnahme von Antipsychotika oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern über einen Zeitraum von  $\geq 8$  Wochen
- Gegenwärtige depressive Störung oder ein Score auf der Hamilton Depression Rating Scale, 17-Item-Version (HAMD-17), von  $\geq 18$  Punkten
- Diagnose einer psychischen Erkrankung mit psychotischen Merkmalen
- Komorbide Ticstörungen

Die Patienten wurden randomisiert einer Kombinationsbehandlung mit Citalopram und Quetiapin oder mit Citalopram und Plazebo zugewiesen. Die Citalopram-Dosis lag zu Beginn bei 20 mg/Tag und wurde alle zwei Wochen um 20 mg/Tag auf 60 mg/Tag gesteigert. Die Tagesdosis von Quetiapin wurde von 50 mg zu Beginn bis auf die Zieldosis von 300 mg an Tag 43 titriert. Bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit konnte die Dosis an Tag 57 auf 450 mg erhöht werden.

Klinische Beurteilungen wurden bei Screening und Einschluss sowie in den Studienwochen 2, 4, 6, 8 und 10 vorgenommen.

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung von Quetiapin zusätzlich zu Citalopram im Vergleich zu Placebo plus Citalopram. Der primäre Messparameter hierfür war die Änderung des mittleren YBOCS-Gesamtscores vom Einschluss bis zum Endpunkt in der Intention-to-treat-(ITT-)Population in einer Last-Observation-Carried-Forward-(LOCF-)Analyse.

Weitere Messinstrumente waren unter anderen:

- Klinischer Gesamteindruck, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)
- Klinischer Gesamteindruck, Teil Verbesserung (CGI-I)
- Ansprechrate (Ansprechen war definiert als Abnahme des mittleren YBOCS-Scores um  $\geq 35\%$  zusammen mit einer CGI-I-Beurteilung von 1 [sehr stark verbessert] oder 2 [stark verbessert])
- Hamilton-Skala zur Beurteilung der Angst (HAM-A)
- HAMD sowie das Padua Inventory zur Beurteilung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen

Von 249 im Screening beurteilten Patienten wurden 76 in die Studie eingeschlossen: 39 in die Citalopram+Quetiapin-Gruppe und 37 in die Citalopram+Placebo-Gruppe.

In der Quetiapin-Gruppe beendeten 31 und in der Placebo-Gruppe 35 Patienten die 10-wöchige Studie. Die Patienten waren im Mittel 35 beziehungsweise 34 Jahre alt und litten seit 19 beziehungsweise 17 Jahren an der Zwangsstörung.

### Ergebnisse

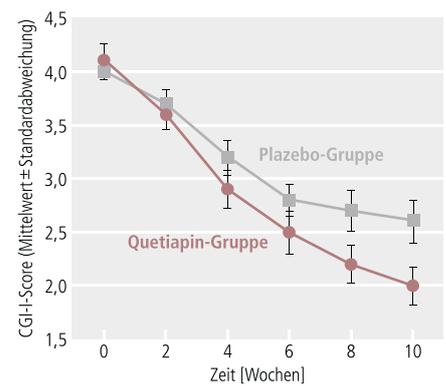
Die statistische Analyse zeigte, dass die zusätzliche Gabe von Quetiapin einer zusätzlichen Placebo-Behandlung signifikant überlegen war. Der YBOCS-Score nahm unter Quetiapin um  $11,9 \pm 7,0$  und unter Placebo um  $7,8 \pm 6,5$  Punkte ab ( $p = 0,009$ , mittlerer Wert bei Studienbeginn: 27,5 beziehungsweise 26,4 Punkte). Die signifikante Abnahme des YBOCS-Gesamtscores unter Quetiapin beruhte allein auf der signifikanten Abnahme des YBOCS-Subscores für Zwangsgedanken. Bereits frühere Untersuchungen zeigten, dass insbesondere die Zwangsgedanken abnahmen, wenn SSRI mit Antipsychotika kombiniert wurden.

Die Ansprechrate war 69% unter Quetiapin und 41% unter Placebo ( $p = 0,019$ ). Die Veränderungen der CGI-I-Scores (**Abb. 1**) waren ebenfalls signifikant größer unter Quetiapin als unter Placebo ( $p = 0,023$ ).

Signifikante Änderungen unter Quetiapin verglichen mit Placebo zeigten sich auch mit HAM-A und HAM-D. Mit anderen Messinstrumenten, wie CGI-S und Padua Inventory, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen entdeckt.

### Verträglichkeit

In der Quetiapin-Gruppe brachen sieben Patienten bereits nach der Einnahme der ersten Dosis die Studie wegen Nebenwirkungen ab (starke Sedierung:  $n = 4$ ; Schwindel:  $n = 2$ ; Palpitationen:  $n = 1$ ). Im Verlauf der Studie folgten noch drei weitere Abbrüche wegen Nebenwirkungen oder fehlender Motivation ( $n = 1$  unter Quetiapin,  $n = 2$  unter Placebo). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (zum Beispiel lebensbedrohliche Ereignisse, bleibende Beeinträchtigung)



**Abb. 1.** CGI-I-Scores für Zwangspatienten unter einer Behandlung von Citalopram plus Quetiapin ( $n = 32$ ) im Vergleich zu Citalopram plus Placebo ( $n = 37$ )

traten in der Studie nicht auf. Im Verlauf der Studie berichteten die Patienten unter Quetiapin im Mittel fünf und die Patienten unter Placebo vier unerwünschte Ereignisse.

Signifikant häufiger unter Quetiapin (plus Citalopram) traten Somnolenz, Gewichtszunahme und Mundtrockenheit auf, während unter Placebo (plus Citalopram) Übelkeit und Schlaflosigkeit signifikant häufiger berichtet wurden (**Tab. 1**). Die Gewichtszunahme betrug unter Quetiapin plus Citalopram  $2,7 \pm 0,4$  kg, während die Patienten unter Placebo plus Citalopram  $0,7 \pm 0,5$  kg abnahmen.

Insgesamt beurteilen die Autoren die Behandlung mit Quetiapin als gut verträglich.

### Kommentar

Die Studie zeigt, dass niedrige Dosen (300–450 mg) von Quetiapin die Wirksamkeit des SSRI Citalopram bei nicht vorbehandelten Zwangspatienten steigern können. Es handelt sich hier allerdings um eine kleine Studie mit relativ wenigen Patienten. Die Ergebnisse sollten daher mit Vorsicht beurteilt werden und bedürfen einer Bestätigung. Die Ansprechrate unter Citalopram allein in dieser Studie ist jedoch vergleichbar mit der Rate, die unter anderen SSRI und Clomipramin in früheren Studien mit nicht vorbehandelten Zwangspatienten gefunden wurde. Citalopram ist in Deutschland nicht zur Behandlung der Zwangskrankheit zugelassen,

**Tab. 1** Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen [%], deren Auftreten sich in den Behandlungsgruppen signifikant unterschied

	Citalopram + Placebo ( $n = 37$ )	Citalopram + Quetiapin ( $n = 39$ )	p-Wert
Somnolenz	57	86	0,003
Gewichtszunahme	22	54	0,003
Mundtrockenheit	14	33	0,026
Übelkeit	38	5	0,001
Schlaflosigkeit	30	0	<0,001

wohl aber Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin. Kritisch gesehen werden könnte die relativ kurze Behandlungsdauer, da der Abfall im YBOCS- und CGI-I-Score zwischen Woche 8 und 10 immer noch recht deutlich war. Eine längere Behandlungsdauer hätte

möglicherweise deutlichere Effekte der Kombinationsbehandlung mit Quetiapin zeigen können.

**Quelle**

Vulink NCC, et al. Quetiapine augments the effects of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-

blind, placebo-controlled study of 76 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1001–8.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolftrathshausen*

**Amyotrophe Lateralsklerose**

**Keine Besserung durch Lithium-Zusatztherapie**

**In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie ergab sich keine Wirksamkeit von Lithium in Kombination mit Riluzol bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose.**

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene progressive neurologische Erkrankung mit Befall des ersten und zweiten motorischen Neurons, die mit rasch progredienten Paresen, Muskelatrophien, Schluckstörungen und letztendlich Ateminsuffizienz einhergeht. Die einzige therapeutische Maßnahme, die bisher zu einer Verlangsamung der Erkrankung führt, ist die Behandlung mit dem Glutamat-Antagonisten Riluzol (Rilutek®). In Zellkultur- und Tierexperimenten zeigte auch Lithium eine Schutzwirkung bei exzitatorischen Einflüssen (z. B. NMDA-Rezeptor-vermittelte Glutamat-Toxizität). Eine Pilotstudie hatte zudem auf eine Wirkung von Lithium bei Patienten mit ALS hingewiesen. Deshalb wurde nun zur Prüfung der Wirksamkeit eine prospektive Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Alle Patienten waren mit Riluzol in stabiler Dosierung vorbehandelt und erhielten es weiterhin. Eine Hälfte der Patienten erhielt Lithiumcarbonat in Kapseln à 150 mg und wurde auf einen Lithium-Serumspiegel zwischen 0,4 und 0,8 mEq/l eingestellt. Die andere Hälfte der Patienten erhielt ein entsprechendes Plazebo.

Der primäre Endpunkt war der Zeitraum bis zu einer Verschlechterung der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) um mindestens 6 Punkte oder Tod. Die 12 Items der ALSFRS-R betreffen bulbäre Symptome, Fein- und Grobmotorik sowie

Atmung; bei normaler Funktion in allen Items werden 48 Punkte erreicht. Die Ausgangswerte in der vorliegenden Studie betragen 38,4 Punkte in der Lithium-Gruppe und 36,5 Punkte in der Plazebo-Gruppe.

Nach Einschluss von 84 Patienten (oder nach 55 Endpunkten) sollte eine Interimsanalyse durchgeführt werden. Bei der ersten Interimsanalyse hatten 22 der 40 Patienten der Lithium-Gruppe und 20 von 44 Patienten in der Plazebo-Gruppe den Endpunkt erreicht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Differenz der Abnahme des Punktwerts auf der ALSFRS-R zwischen Lithium und Plazebo betrug 0,15. Die Studie wurde beendet, da die weitere statistische Analyse ergab, dass kein therapeutischer Effekt zu erwarten sei, wenn die Studie fortgeführt würde. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwir-

kungen. Stürze und Rückenschmerzen waren häufiger in der Lithium-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe.

**Kommentar**

Diese Studie zeigt, dass die Ergebnisse, die aus Tierexperimenten gewonnen wurden, nämlich dass Lithium am NMDA-Rezeptor wirksam ist, nicht auf klinische Wirkungen beim Menschen extrapoliert werden können. Die Studie war so angelegt, dass sie im Falle einer Unwirksamkeit von Lithium rechtzeitig abgebrochen werden konnte, um nicht zu viele Patienten der aktiven Therapie auszusetzen. Nach wie vor steht für die Behandlung der amyotropher Lateralsklerose nur Riluzol zur Verfügung. Eine kausale Therapie ist weiterhin nicht verfügbar.

**Quelle**

Aggarwal SP, et al.; and the Northeast and Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis consortia. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481–8.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen*

**Zonisamid**

**Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen bestätigt**

**Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antikonvulsivums Zonisamid (Zonegran®) sind in vier großen klinischen Studien nachgewiesen worden. In der nicht-interventionellen ZADE-Studie (Zonisamid im Alltag der Epilepsiepatienten) wurden diese Ergebnisse nun unter Praxisbedingungen bestätigt.**

Zonisamid ist in Deutschland seit 2005 für die Zusatztherapie von erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

zugelassen. Es weist ein geringes Interaktionspotential auf und eignet sich daher gut zur Kombinationsbehandlung. Strukturell ist Zonisamid nicht

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de