

mern der Studie, die neben einer akuten schizophrenen Symptomatik eine klinisch relevante Depression entsprechend einem MADRS-Ausgangswert von mindestens 14 aufwies, durch Ziprasidon in einer Dosis von 160 mg/Tag nach Woche 6 um 7,5 Punkte vermindert. Unter einer Ziprasidon-Dosis von 80 mg/Tag lag die Veränderung des MADRS-Scores bei dieser Patientengruppe dagegen auf Placebo-Niveau (3,1 Punkte vs. 2,9 Punkte) [2].

Nach den Erfahrungen von Professor Dr. med. Hans-Peter Volz ist Ziprasidon mit 120 bis 160 mg/Tag in der Akutsituation ausreichend hoch dosiert.

Bei nüchterner Einnahme ist die Bioverfügbarkeit und damit die Wirksamkeit von Ziprasidon allerdings erheblich vermindert. Wird das Präparat dagegen mit einer *Mahlzeit* in einem Umfang von etwa 500 kcal eingenommen, können verglichen mit der Einnahme ohne Nahrung zwei- bis dreimal so hohe Plasmaspiegel erreicht werden.

Die Bioverfügbarkeit wird weiterhin durch *Nicotinkonsum* vermindert. Daher muss die Dosierung bei Rauchern erhöht werden.

Metabolische Risikofaktoren

Eine Schizophrenie geht mit einer ganzen Reihe von somatischen Belastungen einher. Bei Schizophreniekranken sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Übergewicht, Insulinresistenz, Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen überzufällig häufig anzutreffen, und zwar auch dann, wenn sie keine antipsychotische Medikation erhalten. Diese Risikofaktoren sollten bei der Auswahl eines Antipsychotikums berücksichtigt werden. Da eine antipsychotische Medikation fast immer langfristig eingenommen wird, sollten von den hierfür eingesetzten Wirkstoffen im Idealfall keine zusätzlichen metabolischen Belastungen ausgehen.

In diesem Punkt unterscheidet sich Ziprasidon von zahlreichen anderen Neuroleptika, denn es verhält sich gegenüber Gewicht, Glucosehaushalt (HbA_{1c}-Wert) und Blutfett-Parametern weitgehend neutral. In einer Vergleichs-

studie mit stationären Schizophrenie-Patienten wurden unter Ziprasidon (80–160 mg/Tag) gleich hohe Response-Raten erreicht wie unter Olanzapin (10–20 mg/Tag), die beiden Wirkstoffe unterschieden sich jedoch in ihren Nebenwirkungen [3]. So nahmen die Patienten unter Olanzapin innerhalb von acht Wochen im Mittel um 6,8 kg zu, unter Ziprasidon nur um 0,1 kg. Bei den Patienten der Olanzapin-Gruppe stiegen außerdem die Triglycerid- und Cholesterolverwerte, diese Werte sanken dagegen bei den Patienten in der Ziprasidon-Gruppe [3].

Zusätzliche Krankheitslast vermeiden

Eine weitere Besonderheit von Ziprasidon ist, dass es die Prolactinwerte kaum beeinflusst. Diese Tatsache ist bei den oft recht jungen Patienten von erheblichem Belang für die Therapietreue. Manche Patienten belastet es sehr, wenn sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus feststellen, dass sie außer der schizophrenen Krankheitslast auch noch sexuelle Probleme ertragen müssen.

Für die langfristige Therapietreue, die Persistenz oder Adhärenz, spielen

weiterhin Symptomkomplexe aus dem Kreis der Negativsymptome eine Rolle. Zu nennen ist hier vor allem die Kognition, die durch stark sedierende Antipsychotika beeinträchtigt wird. Unter dieser Nebenwirkung leiden die Patienten besonders in der Phase der sozialen Reintegration – vor allem, wenn sie gerade wieder eine berufliche Tätigkeit aufnehmen.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Werneck, Dr. med. Gerhard Dieter Roth, Ostfildern. Pressegespräch „Schizophrenietherapie ganzheitlich gedacht – Zeldox® in der klinischen und ambulanten Praxis“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen des DGPPN-Kongresses, Berlin, 26. November 2010.
2. Daniel DG, et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491–505.
3. Grootens KP, et al. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophrenia Bull* 2011;37:352–61. Epub 2009 Jun 19.

*Reimund Freye,
Baden-Baden*

Schizophrenie

Keine überhöhte Mortalität unter Sertindol

In einer randomisierten, prospektiven Kohortenstudie wurde die Sicherheit von Sertindol mit der von Risperidon verglichen. Primäres Studienziel war die Erfassung von Todesfällen jeglicher Ursache und von kardialen Ereignissen, die eine Einweisung in eine Klinik erforderten. Insgesamt wurden 9858 Schizophrenie-Patienten randomisiert einer offenen Behandlung mit Sertindol (12–24 mg/Tag) oder Risperidon (4–6 mg/Tag) zugeteilt. Die Mortalität unterschied sich nicht zwischen der Sertindol- und der Risperidon-Gruppe. Auch kardiale Vorfälle, die eine Klinikeinweisung erforderten, waren unter beiden Antipsychotika gleich häufig.

In klinischen Studien wurde beobachtet, dass das atypische Antipsychotikum Sertindol (Serdolact®) das QT-Intervall stärker verlängert als andere Neuroleptika. Die Substanz kann Störungen der Erregungsleitung am Herzen verursachen und daher das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötz-

lichen Herztod erhöhen. Verursacht wird die Verlängerung des Aktionspotenzials durch eine Hemmung des repolarisierenden Kalium-Einstroms in die Kardiomyozyten. In einer Studie wurde unter 20 mg/Tag Sertindol eine QT-Streckenverlängerung von im Mittel 20 ms gefunden.

Die European Medicines Agency (EMA) verlangte 1998 die Marktrücknahme von Sertindol, da vermehrt plötzliche oder unerklärliche Todesfälle gemeldet worden waren. In Marktstudien wurden jedoch keine Anzeichen einer überhöhten Mortalität gefunden und es wurde vermutet, dass die vermehrten Meldungen mit einem systematischen Berichtsfehler zusammenhängen könnten. Nach einem formalen Anhörungsverfahren wurde die Marktlizenz wieder erteilt, allerdings unter der Voraussetzung, dass eine Sicherheitsstudie unter praxisnahen Bedingungen durchgeführt wird. Daraufhin wurde die Sicherheit von Sertindol prospektiv mit der von Risperidon (z. B. Risperdal®) verglichen; Risperidon wird häufig eingesetzt und hat nur einen geringen Einfluss auf das QT-Intervall.

Ein primärer Endpunkt dieser Studie war ein Vergleich der Häufigkeit von Todesfällen jeglicher Ursache. Dieser Endpunkt wurde gewählt, weil er nicht durch einen systematischen Beobachtungsfehler beeinflusst werden kann. Ein weiterer primärer Endpunkt war der Vergleich kardialer Ereignisse, die eine Einweisung in eine Klinik erforderten. Als sekundäre Endpunkte wurden die Häufigkeiten von ursachenspezifischen Todesfällen (kardiale, suizidale und andere Todesfälle) und nichtpsychiatrischen Krankenhauseinweisungen sowie die Behandlungsdauer verglichen.

Studiendesign

Die Studie war eine multinationale, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie mit verblindeter Beurteilung der Ergebnisse. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Schizophrenie. Sie wurden von Psychiatern in Europa und Asien in der Zeit von Juli 2002 bis Februar 2008 betreut. Es musste eine Indikation zur Monotherapie mit einer neuen Substanz vorliegen und der Einschluss durfte nur nach den Kriterien der jeweiligen Fachinformation (Summary of product characteristics, SPC) erfolgen. Danach sollten die Patienten nur dann mit Sertindol behandelt werden, wenn sie ein anderes Antipsychotikum nicht

Tab. 1. Todesfälle und kardiale Ereignisse unter Sertindol und Risperidon [Thomas et al.]

Endpunkt	Sertindol-Gruppe (n = 4 905, 6 575 Pa- tientenjahre)	Risperidon-Gruppe (n = 4 904, 7 572 Pa- tientenjahre)	Hazard-Ratio
Alle Todesfälle (Gesamt- mortalität)	64	61	1,12 (90 %-KI 0,83–1,50)
Todesfälle unter Mono- therapie	40	44	0,89 (90 %-KI 0,68–1,40)
Todesfälle aufgrund eines kardialen Ereignisses*	31	12	2,84 (95 %-KI 1,45–5,55)
Kardiale Ereignisse mit Klinik- einweisung	10#	6#	1,73 (95 %-KI 0,63–4,77)

KI : Konfidenzintervall; * Beurteilung durch unabhängiges Gremium; # pro 100 Patientenjahre

vertragen hatten. Kontraindikationen für eine Behandlung mit Sertindol sind unter anderen: klinisch relevante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bradykardie (< 50 Schläge/Minute), QT-Streckenverlängerung und die Kombination mit Substanzen, die ebenfalls eine QT-Streckenverlängerung verursachen können, und mit Substanzen, die den Metabolismus von Sertindol hemmen (Inhibitoren des Cytochrom P450-3A).

Die Behandlung wurde mit 4 mg/Tag Sertindol und 0,5 bis 2 mg/Tag Risperidon begonnen. Die Erhaltungsdosen waren 12 bis 20 mg/Tag Sertindol und 4 bis 6 mg/Tag Risperidon. Bei unzureichender Wirksamkeit der Behandlung war es den Studienärzten erlaubt, ein weiteres Antipsychotikum zu verschreiben.

Bei allen Patienten, die mit Sertindol behandelt wurden, wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) vor Beginn der Behandlung, nach einer Dosiserhöhung, nach Erreichen des Steady State (nach drei Wochen) und nach einer Behandlungszeit von drei Monaten abgeleitet. Patienten mit einem QT-Intervall von mehr als 500 ms wurden aus der Studie genommen.

Ein unabhängiges Sicherheitsgremium überprüfte und klassifizierte alle unerwünschten Ereignisse, die zum Tod oder zur Krankenhauseinweisung geführt hatten oder möglicherweise Suizidversuche waren. Die Daten waren verblindet, das heißt, die Art der Behandlung war dem Gremium nicht bekannt. Es wurden alle Ereignisse erfasst, die während und bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten. Beurteilungen wurden in den ersten drei

Behandlungsmonaten monatlich, danach vierteljährlich vorgenommen.

Ergebnisse

In 609 Zentren in 38 Ländern wurden insgesamt 9 858 Patienten randomisiert. Von ihnen erhielten 9 809 wenigstens eine Dosis Sertindol (n = 4 905) oder Risperidon (n = 4 904). Die mediane Dosis lag innerhalb des ersten Behandlungsjahres bei 12 mg/Tag Sertindol bzw. 4 mg/Tag Risperidon.

Die Gesamtzeit der Behandlung war in der Sertindol-Gruppe kürzer als in der Risperidon-Gruppe (6 575 versus 7 572 Patientenjahre), hauptsächlich wegen der Unterschiede in der Abbruchrate innerhalb der ersten sechs Monate. Unerwünschte Ereignisse führten bei 10% der Patienten in der Sertindol-Gruppe und bei 5% der Patienten in der Risperidon-Gruppe zum Abbruch. Weniger als 8% der Patienten beider Gruppen beendeten die Studie wegen Unwirksamkeit. Am Ende der Studie nahmen noch 36% der Teilnehmer der Sertindol-Gruppe und 47% der Teilnehmer der Risperidon-Gruppe die zugeteilte Medikation ein.

Die *Mortalität* war etwa halb so hoch wie erwartet. Es gab 64 Todesfälle in der Sertindol-Gruppe und 61 Todesfälle in der Risperidon-Gruppe, das Risiko für Tod jeglicher Ursache unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (**Tab. 1**). Auch die Anzahl der Todesfälle unter der Monotherapie von Sertindol oder Risperidon war nicht verschieden.

Das Mortalitätsrisiko war möglicherweise *altersabhängig*: es war unter Sertindol im Vergleich zu Risperidon bei

jüngeren Patienten erhöht und bei älteren Patienten erniedrigt ($p=0,057$). *Kardiale Ereignisse*, die eine Einweisung in eine Klinik erforderten, gab es unter Sertindol bei 10 und unter Risperidon bei 6 Patienten pro 100 Patientenjahre ($p=0,29$). Signifikant mehr Sertindol- als Risperidon-behandelte Patienten starben an einem kardialen Ereignis ($p=0,0022$; **Tab. 1**). Die Rate der Suizide und Suizidversuche unterschied sich nicht signifikant. Die Patienten der Sertindol-Gruppe beendeten die Therapie früher als die Patienten der Risperidon-Gruppe ($p<0,0001$). Nach Ansicht der Autoren ist es aufgrund dieser Ergebnisse gerechtfertigt, Sertindol als eine Behandlung der Schizophrenie bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die nicht an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden und

die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.

Kommentar

Obwohl die Mortalität jeglicher Ursache unter Sertindol nicht überhöht war, starben doch signifikant mehr Patienten unter Sertindol an kardialen Ereignissen als unter Risperidon. Der Bericht dieser Studie gibt aber keinen Aufschluss darüber, welche Todesursachen in der Risperidon-Gruppe häufiger waren als in der Sertindol-Gruppe. Wesentlich für die Anwendung von Sertindol ist, dass die Kontraindikation „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ unbedingt beachtet werden sollte. Auffallend bei dieser Studie ist die hohe Abbruchrate in der Sertindol-Gruppe innerhalb der ersten sechs Monate. Als Ursache hierfür vermu-

ten die Autoren die große Vorsicht der Studienärzte und ihre Unerfahrenheit in der Anwendung von Sertindol. Ein Grund für diese Vorsicht könnte eine deutliche Verlängerung der QT-Strecke sein, die bei der Einstellung auf Sertindol festgestellt wurde. Dies würde dafür sprechen, die Empfehlung des Herstellers strikt zu befolgen, nämlich nicht nur vor, sondern auch *während* der Behandlung EKG-Kontrollen durchzuführen.

Quellen

Thomas SHL, et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:345–55. Fachinformation Serdolect®, Stand April 2010.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Kliniken des Bezirks Oberbayern (Kbo), Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Liebing, Dr. Mirjam Tessmer, Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta (verantwortlich), Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -294, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel. (02235) 770754, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 18 vom 1.10.2010

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 94,80 zzgl. Versandkosten (Inland € 18,-; Ausland € 24,60), Einzelheft € 21,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. – Mit Namen ge-

kennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart