

der 20. Schwangerschaftswoche oder die Einnahme eines Nicht-SSRI-Antidepressivums zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft war dagegen mit keinem erhöhten PPHN-Risiko assoziiert.

Fazit und Diskussion

Die Einnahme eines SSRI in der Spätschwangerschaft erhöht den Daten der großen Fall-Kontroll-Studie zufolge das PPHN-Risiko für das Neugeborene auf das 5- bis 6fache. Dies bedeutet angesichts des seltenen Vorkommens dieser Erkrankung eine Rate von etwa 1 pro 100 Geburten SSRI-exponierter Kinder. Diese geringe Zahl dürfte ein Grund sein, warum bisher ein Zusammenhang zwischen einer PPHN und der SSRI-Einnahme bei Schwangeren noch nicht berichtet wurde.

Eine SSRI-Exposition liegt einer schwedischen Schätzung zufolge bei 0,097 % aller Schwangeren vor. Übertragen auf

US-amerikanische Zahlen würde dies 40 SSRI-bedingte Fälle von Neugeborenen mit einer PPHN pro Jahr bedeuten – unter Voraussetzung eines tatsächlich vorhandenen Kausalzusammenhangs. Ein solcher Kausalzusammenhang lässt sich aber trotz einer hohen Konsistenz der Daten aus dieser Studie zusammen mit den Daten einer vorangegangenen kleineren Studie nicht ableiten. Dies liegt zum einen an der Methodik einer Fall-Kontroll-Studie, zum anderen ist die Fallzahl insgesamt sehr klein. Auch die wissenschaftlichen Erklärungen des Zusammenhangs – beispielsweise dass eine Serotonin-Erhöhung den Pulmonalwiderstand erhöht oder die Aktivität des vasodilatierend wirkenden NO nach der Geburt unterdrückt – müssen überprüft werden.

So kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung für die Beratung der 10 % Schwangeren gegeben werden, die un-

ter Depressionen leiden. Zwar wird man versuchen, eine Antidepressiva-Gabe während der Schwangerschaft zu vermeiden, in schweren Fällen sollte aber auch das Risiko einer Nicht-Behandlung beachtet werden: Es gibt Hinweise, dass Kinder von depressiven Müttern häufiger ein niedriges Geburtsgewicht haben oder Entwicklungsstörungen aufweisen. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte daher bei jeder Schwangeren individuell vorgenommen werden.

Quellen

Chambers CD, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579–87.

Mills JL. Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy. *N Engl J Med* 2006;354:636–8.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

Schizophrenie

Sertindol – ein Antipsychotikum kehrt zurück

Sertindol (Serdolect®) wird erneut eingeführt. In vergleichenden Sterblichkeitsanalysen wurden zwar kardiale Sicherheitsbedenken ausgeräumt, dennoch ist ein EKG-Monitoring der Patienten weiterhin erforderlich. Sertindol steht nun wieder für die Schizophrenie-Therapie zur Verfügung.

Sertindol (Serdolect®) war von 1996 bis 1998 in 23 Ländern zugelassen und in 17 Ländern eingeführt. 1998 wurde das Arzneimittel aufgrund von Sicherheitsbedenken vom Markt genommen: In einer Sicherheitsdatenbank in Großbritannien gab es Anzeichen für eine (möglicherweise) erhöhte Sterblichkeitsrate bei der Therapie mit Sertindol im Vergleich zur Gabe von Risperidon und Olanzapin.

Hohe Abbruchquoten in CATIE

Die CATIE-Studie (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness) hatte ernüchternde Ergebnisse (u. a.) in Bezug auf das Durchhaltevermögen für eine Schizophrenie-Therapie. In dieser in den USA durchgeführten Studie konnte von den atypischen

Neuroleptika nur für Olanzapin, nicht aber für Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon eine Überlegenheit gegenüber dem klassischen Neuroleptikum Perphenazin gezeigt werden. Erstaunlich war jedoch in dieser Studie die außerordentlich hohe Abbruchquote, die vielleicht auf schlechte allgemeine Betreuungsbedingungen, möglicherweise aber auch auf ungeschickte medikamentöse Umstellungspraktiken zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist, dass ein Großteil der Patienten über die ersten Monate der Studie mit der Behandlung nicht hinaus kam. Dieser erhebliche Anteil von Frühabbruchern könnte für die einzelnen Neuroleptika von unterschiedlicher Relevanz sein. Die Hauptgründe für eine Therapieumstellung in dieser Studie waren mangelnde und fehlende Wirk-

samkeit, Sedierung, extrapyramidale Symptomatik und Gewichtszunahme.

Wirkungsprofil von Sertindol überzeugend

Die in CATIE beobachteten Hauptgründe für eine Therapieumstellung spielen bei der Therapie mit Sertindol kaum eine Rolle. Dieses atypische Neuroleptikum, das Strukturähnlichkeiten mit Risperidon zeigt,

- sediert nicht, da es kaum Einfluss auf Muscarin- und Histamin-Rezeptoren hat,
- zeigt keine extrapyramidale Symptomatik wegen fehlender anticholinergischer Effekte und
- führt – wenn überhaupt – nur zu einer leichten Gewichtszunahme im Bereich von drei Kilogramm.

Sertindol führt zu einer Reduktion der Negativsymptomatik und beeinflusst ebenfalls die Positivsymptomatik. So reduzierte Sertindol (16,2 mg durchschnittliche Tagesdosis) beispielsweise in der French Study [Azorin et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:49–56] im Vergleich zu Risperidon (6,6 mg) signifikant besser die Negativsymptomatik.

Vorteilhaft ist weiterhin, dass Sertindol die Kognition der Patienten deutlich verbessern kann. Die optimale Dosierung liegt bei etwa 16 mg am Tag.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schlafstörungen und eine verstopfte Nase. Bei 22 % der mit Sertindol behandelten Männer kam es zu einem verringerten Ejakulationsvermögen, aber nur etwa 3 % beendeten deshalb die Therapie. Libido, Erektion und Orgasmusfähigkeit blieben unbeeinträchtigt. Sertindol zeigte in Kurz- und Langzeitstudien keine klinisch signifikante Erhöhung der Prolactin-Werte. Das Medikament sollte einschleichend dosiert werden, weil durch die Alpha-1-

Rezeptor-blockierende Aktivität orthostatische Symptome auftreten können.

Herz verkräftet Sertindol

Sertindol stand unter Verdacht, eine QT-Zeit-Verlängerung und dadurch bedingte Torsades de Pointes (relative Häufigkeit 1 auf 200 000 Patienten) hervorzurufen.

In sechs Studien mit insgesamt 17 004 Patienten wies Sertindol im Vergleich mit Risperidon und Olanzapin die absolut niedrigste Sterblichkeitsrate auf. Somit gibt es keinen Hinweis darauf, dass Sertindol die Sterblichkeit erhöht. Doch sollte das Medikament – nach der Fachinformation – nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein an-

deres Antipsychotikum nicht vertragen haben. Sertindol kann das QT-Intervall im EKG verlängern und deshalb sollten sich die Patienten einer regelmäßigen EKG-Kontrolle unterziehen. Natürlich sollte auch die zusätzliche Gabe von Medikamenten unbedingt vermieden werden, die ebenfalls die QT-Strecke verlängern.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München, Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Werneck, Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, Berlin. Einführungs-Symposium „Serdolect® – ein Antipsychotikum kehrt zurück“, veranstaltet von Lundbeck GmbH, Frankfurt/Main, 30. Mai 2006.

*Dr. med. Nana Mosler,
Leipzig*

Schizophrenie und bipolare Störungen

Weniger Rezidive durch Atypika in der Langzeittherapie

Eine umfassende Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Medikation ist die wichtigste Erfolgsgrundlage der Rezidivprophylaxe bei der Schizophrenie wie auch der Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen.

Bei der Akuttherapie der Schizophrenie und ebenso der Manie bei bipolarer Störung geht es primär um eine rasche und zuverlässige antipsychotische Wirksamkeit der Medikation. Bei der Langzeitprophylaxe verschieben sich die Anforderungen an die medikamentöse Behandlung. Es kommt noch mehr auf eine umfassende Wirksamkeit – also auf eine nachhaltige Besserung der Positiv- und der Negativsymptomatik – an und auf eine gute Verträglichkeit, damit der Patient sich unter der Behandlung möglichst wohl und unbeeinträchtigt fühlt. Das ist die wichtigste Voraussetzung für eine langfristige Compliance und damit für eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe.

Einen Durchbruch bei der akuten Behandlung und speziell bei der Langzeittherapie haben die atypischen Neuroleptika ergeben, die besser als Neuroleptika der zweiten Generation bezeichnet würden. Wirkstoffe wie Olanzapin (Zyprexa®) werden wegen ihrer antipsycho-

tischen Wirksamkeit zur Akuttherapie und auch zur Rezidivprophylaxe der Schizophrenie eingesetzt. Insbesondere Olanzapin bessert dabei die Positiv- wie auch die Negativsymptomatik und lindert die Unruhe der Patienten. Weit geringer als bei konventionellen Neuroleptika ist bei dem Atypikum das Nebenwirkungsrisiko und insbesondere das Risiko extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Auch andere Begleitsymptome wie Agitation, Angst oder Schlafstörungen sind deutlich seltener als zum Beispiel bei der Therapie mit Haloperidol.

Das hat eine gute Compliance zur Folge, wie die Ergebnisse der SOHO-Studie (SOHO = Schizophrenia outpatient health outcomes) bestätigten: So war in der Untersuchung, in der mehrere Therapieregime miteinander verglichen wurden, die mittlere Zeitspanne bis zum Behandlungsabbruch unter Olanzapin deutlich länger als bei beliebigen anderen Neuroleptika. Gleichzeitig senkt

Olanzapin das Risiko des Rezidivs nach akuter Schizophrenie und zwar bereits in den ersten sechs Monaten von 55 % bei Placebo-Gabe auf 5,5 % bei der Therapie mit dem Atypikum.

Bei den bipolaren Störungen ist Olanzapin über das gesamte Spektrum der Erkrankung wirksam, wie in Studien belegt werden konnte. Es hat sich als Antimanikum und ebenso als Stimmungsstabilisator bei der Phasenprophylaxe bewährt. Die Wirkung tritt rasch ein, sie bringt die Patienten aus der Manie und bewährte sich anschließend auch in der Rezidivprophylaxe. Olanzapin ist erfolgreich einzusetzen bei euphorischen und dysphorischen Manien, bei gemischten Episoden und auch bei einer bipolaren Störung mit Rapid-Cycling.

Quelle

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck, Prof. Dr. Michael Bauer, Berlin, Prof. Dr. Hanns Hippus, München, Pressekonferenz „Fortschritt aus Erfahrung – ZNS-Kompetenz bei Lilly“, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH, Hamburg, 15. März 2006.

Christine Vetter, Köln

Die Psychopharmakotherapie im Internet:

<http://www.ppt-online.de>