

Schizophrenie

Paliperidon und Quetiapin im Vergleich

In einer randomisierten Doppelblindstudie wirkte Paliperidon ER bei der akuten Exazerbation einer Schizophrenie früher und stärker als Quetiapin.

Prolongiert freigesetztes Paliperidon (Paliperidon ER; Invega®) ist in der Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie wirksam. Das wurde in mehreren Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Bislang gab es allerdings keine direkten Vergleichsstudien mit anderen Antipsychotika. In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurde nun Paliperidon ER mit Quetiapin verglichen.

An der sechswöchigen Studie nahmen Patienten mit einer seit mindestens vier Tagen, aber höchstens vier Wochen bestehenden Exazerbation einer Schizophrenie teil. Sie wurden in folgende Gruppen randomisiert:

- Paliperidon ER (n=158), 6 mg an Tag 1 bis 3, dann 9 mg/d, bei Bedarf ab Tag 8 erhöht auf 12 mg/d
- Quetiapin (n=159), an den Tagen 1 bis 4 von 50 mg auf 400 mg aufdosiert, ab Tag 5 600 mg/d und ab Tag 8 bei Bedarf 800 mg/d
- Placebo (n=80)

Während der ersten zwei Wochen erhielten die Patienten nur die Studienmedikation (und bei Bedarf ein Benzodiazepin); in den folgenden vier Wochen war eine zusätzliche psychotrope Medikation erlaubt, die Studienmedikation wurde in der an Tag 14 erreichten Do-

sis weitergeführt. Nach der Randomisierung wurden die Patienten mindestens zehn Tage stationär behandelt.

Primärer Endpunkt war die Besserung der Psychopathologie gemäß PANSS-Score (Positive and negative syndrome scale) nach 14 Tagen, also am Ende der Monotherapiephase. Zu diesem Zeitpunkt betrug die durchschnittliche Tagesdosis 10,4±1,7 mg/d Paliperidon und 690,9±134,3 mg/d Quetiapin. Zwischen 84 und 88% der Patienten befanden sich noch in der Studie. Ausgehend von einem initialen mittleren PANSS-Score zwischen 101,6 und 103,8 Punkten, kam es in der Paliperidon-ER-Gruppe zu einer signifikant stärkeren Besserung als mit Placebo, aber auch als mit Quetiapin (Abb. 1). Ein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe wurde mit Paliperidon ER erstmals an Tag 5 und mit Quetiapin an Tag 9 erreicht. Am Endpunkt der Monotherapiephase bestand zwischen der Quetiapin- und Placebo-Gruppe kein Unterschied mehr.

Ein Ansprechen auf die Therapie war definiert als Besserung des PANSS-Gesamtscores um mindestens 30% und CGI-C-Score (Clinical global impressions – change) ≤2. Das erreichten mit Paliperidon ER 40%, mit Quetiapin 31% und mit Placebo 28% der Patienten.

Bei Studienende nahmen die Patienten im Mittel 10,7±1,5 mg/d Paliperidon und 715,4±99,2 mg/d Quetiapin. Eine zusätzliche psychotrope Medikation erhielten in der Paliperidon-Gruppe 52,9%, in der Quetiapin-Gruppe 55,4% und in der Placebo-Gruppe 66,7% der Patienten (Details zur Zusatzmedikation sind noch nicht veröffentlicht). Trotz dieser Möglichkeit, die Therapie zu optimieren, war beim 6-Wochen-Endpunkt die psychopathologische Besserung in der Paliperidon-ER-Gruppe immer noch am ausgeprägtesten. Die Abnahme des PANSS-Gesamtscores gegenüber dem initialen Wert betrug mit

- Placebo 23,5±1,9 Punkte
- Quetiapin 26,6±1,9 Punkte (p=0,214 vs. Placebo)
- Paliperidon ER 31,2±1,9 Punkte (p=0,002 vs. Placebo und p=0,023 vs. Quetiapin)

Die Studienabbruchquote betrug zu diesem Zeitpunkt in der Placebo-Gruppe 36%, in der Quetiapin-Gruppe 33% und in der Paliperidon-ER-Gruppe 21%. Häufigster Abbruchgrund war in der Placebo-Gruppe unzureichende Wirkung (10%), in der Quetiapin-Gruppe waren es Nebenwirkungen (10%) und in der Paliperidon-ER-Gruppe Widerruf der Einverständniserklärung (8%). Unter den Nebenwirkungen waren in der Monotherapiephase jeweils häufiger als in den Vergleichsgruppen: Benommenheit und Sedierung mit Quetiapin (7 bzw. 8% vs. 1–3%), muskulärer Hypertonus und Tremor mit Paliperidon ER (8 bzw. 14% vs. 1–8%) Schläfrigkeit mit Quetiapin und Paliperidon ER (12 bzw. 9%, Placebo: 1%) und Schizophrenie, wohl als Ausdruck einer unzureichenden Wirkung, mit Quetiapin und Placebo (je 5%, Paliperidon 1%).

Fazit und Kommentar

Dies ist die erste veröffentlichte Studie zum randomisierten Doppelblindvergleich von Paliperidon ER mit einem anderen Antipsychotikum. In den Akutstudien zum Wirkungsnachweis wurde zwar ein Olanzapin-Arm als Positivkontrolle mitgeführt, die Studien waren aber nicht auf einen statistischen Ver-

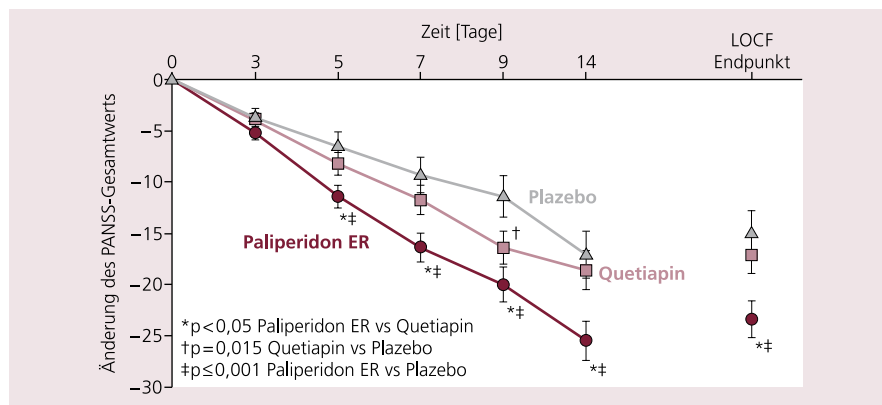


Abb. 1. Veränderung des PANSS-Gesamtscores während der Monotherapiephase; LOCF = Last observation carried forward [nach Canuso et al.]

gleich Paliperidon ER/Olanzapin angelegt.

Paliperidon ER erzielte in der vorliegenden Studie – bei einer Dosierung im oberen empfohlenen Dosisbereich – eine schnelle Wirkung bei Patienten mit einer exazerbierten Schizophrenie. Die Quetiapin-Gruppe war dagegen am Ende der Monotherapiephase und am Studienende von der Plazebo-Gruppe nicht signifikant verschieden, obwohl sich die Quetiapin-Dosis dem oberen empfohlenen Bereich annäherte. Zu be-

rücksichtigen ist allerdings auch die recht deutliche Besserung in der Plazebo-Gruppe, zu der die verpflichtende mindestens zehntägige stationäre Behandlung beigetragen haben dürfte, die in den betreffenden Ländern (USA, Russland, Ukraine, Indien) nicht selbstverständlich ist.

Die Studie ist ein weiterer Beleg für die akute antipsychotische Wirkung von Paliperidon. Um seinen Stellenwert innerhalb der atypischen Antipsychotika zu klären, sind weitere vergleichende Studien nötig.

Quellen

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München, Pressegespräch „Pharmakotherapie als Empowerment – Welche Leistungen können moderne Antipsychotika wie Invega® zur psychosozialen Reintegration und Befähigung schizophrener Patienten beitragen?“, veranstaltet von Janssen-Cilag im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2007, Berlin, 22. November 2007.

Canuso C, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. 20th Annual U.S. Psychiatric & Mental Health Congress, 11. bis 14. October 2007, Orlando (Florida), Poster 380.

Dr. H. Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Schizophrenie

Differenzialtherapie auch unter allgemeinen medizinischen Gesichtspunkten

Zur Schizophrenietherapie werden heute Neuroleptika der zweiten Generation – die so genannten „Atypika“ – favorisiert. Bei der Wahl der Substanz sollte jedoch auch ihr potenziell ungünstiger Einfluss auf die physische Gesundheit berücksichtigt werden. Als diesbezüglich „neutral“ gilt Aripiprazol.

Das große Plus der modernen „Atypika“ gegenüber den etablierten „Typika“ ist ihre bessere extrapyramidal-motorische Verträglichkeit. Auf die Minusseite zu verbuchen ist dagegen ihre Tendenz, das Körpergewicht zu erhöhen oder den Lipid- und Glucosestoffwechsels zu stören (Tab. 1). Diese Nebenwirkungen gelten

einzelnen und mehr noch in Kombination (metabolisches Syndrom) als wesentliche Trigger der kardiovaskulären Morbidität und Letalität.

Dabei sollte aber nicht vergessen werden, dass es sich bei den „Atypika“ um eine sehr heterogene Substanzgruppe handelt, die einen differenzierten Einsatz erfordert – und erlaubt. Zu den Optionen mit niedrigem metabolischem Risiko zählt Aripiprazol (Abilify®). Die Erkenntnisse aus den Zulassungsstudien mit ihren selektierten Patientenkollektiven wurden kürzlich durch die Ergebnisse einer breit angelegten Untersuchung unter den weitaus variablen Bedingungen des klinischen Alltags bestätigt. Instrument zur Erfassung der therapeutischen Effektivität war das „Investigator Assessment Questionnaire“ (IAQ), das ein breites Spektrum von erwünschten und unerwünschten Wirkungen abdeckt.

Für die STAR-Studie (Schizophrenia trial of aripiprazole) waren in 98 Zentren in zwölf europäischen Ländern ins-

gesamt 555 (nicht akut psychotische) Schizophreniekranken rekrutiert worden. Vorbedingung war die Notwendigkeit einer Therapiemodifikation wegen unzureichender Symptomkontrolle oder Unverträglichkeit. Die Medikation wurde offen, aber randomisiert umgestellt auf entweder Aripiprazol oder den so genannten „Standard of Care“ (Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon).

Am Ende der sechsmonatigen Studienlaufzeit zeigte sich beim primären Endpunkt – Veränderung des IAQ-Gesamtscores – ein statistisch signifikanter Unterschied (p<0,001) zugunsten der Therapieumstellung auf Aripiprazol. Der Vorteil gegenüber den anderen Atypika zog sich relativ gleichmäßig durch alle Items (Abb. 1). Darüber hinaus war im Aripiprazol-Arm seltener ein klinisch bedeutsamer Anstieg des Körpergewichts (7% versus 21%) und/oder der Lipidwerte (Gesamtcholesterol 53% versus 70%, LDL-Cholesterol 39% versus 60%, Triglyceride 48% versus 60%) dokumentiert worden.

Noch aktueller ist die Studie CN138-169, in der man multizentrisch zwei Umstellungsstrategien – in diesem Fall von Risperidon – auf Aripiprazol untersucht hatte. Randomisiert war in der einen Gruppe die Dosis von Aripiprazol innerhalb von fünf Wochen stufenweise auf 15 mg/d hochtitriert (n=200) und in der anderen Gruppe von Anfang an mit der Zieldosis von 15 mg/d behandelt worden (n=200), während parallel

Tab. 1. Einfluss von atypischen Antipsychotika auf das Körpergewicht sowie den Lipid- und Glucosestoffwechsel [nach Agelink et al.]

Antipsychotikum	Gewicht	Diabetes mellitus	Dyslipidämie
Zotepin	xxx	D	D
Clozapin	xxx	x	x
Olanzapin	xxx	x	x
Quetiapin	xx	D	D
Risperidon	xx	D	D
Amisulprid	x	D	D
Ziprasidon	o	o	o
Aripiprazol	o	o	o

D = diskrepante Befunde, o = nicht oder sehr selten zu beobachten, x = selten, xx = gelegentlich, xxx = häufig