

Studienergebnis

In die modifizierte Intention-to-treat-Population waren 227 (99%) von 230 Patienten aus der Cariprazin-Gruppe und 229 (99%) von 230 Probanden aus dem Risperidon-Arm eingeschlossen. Jeweils 178 (77%) der Patienten aus den Studiengruppen beendeten die 26-wöchige Therapiedauer. Dabei beliefen sich die mittleren Tagesdosen für Cariprazin auf $4,2 \pm 0,6$ mg und für Risperidon auf $3,8 \pm 0,4$ mg; die mittlere Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe betrug 182 Tage.

Die Einnahme von Cariprazin ging mit einer größeren Veränderung auf der PANSS-FSNS-Skala einher als die Einnahme von Risperidon ($-8,90$ Punkte für Cariprazin gegenüber $-7,44$ Punkte für Risperidon; Unterschied $-1,46$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-2,39$ bis $-0,53$; $p=0,0022$; Effektgröße $0,31$).

Auch im Hinblick auf den sekundären Endpunkt, die Veränderungen auf

der PSP-Gesamtskala vom Ausgangsbis zum Endpunkt, ergab sich für Cariprazin eine bessere Wirksamkeit als für Risperidon (14,30 Punkte für Cariprazin versus 9,66 für Risperidon; Unterschied 4,63; 95%-KI 2,71–6,56; $p<0,0001$; Effektgröße 0,48).

Die therapiebedingten Nebenwirkungen fielen für beide Studienarme ähnlich aus. Zu den häufigsten zählten Insomnie, Akathisie, eine Verschlechterung der Schizophrenie, Kopfschmerzen und Angstgefühle. Betroffen waren 123 (54%) Patienten unter Cariprazin sowie 131 (57%) unter Risperidon. Ein Todesfall in der Risperidon-Gruppe stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Fazit der Studienautoren

In der vorliegenden Studie konnten mit dem neuen atypischen Neuroleptikum Cariprazin länger bestehende Negativsymptome bei Schizophrenie-Pa-

tienten effizienter behandelt werden als mit Risperidon, einem anderen Vertreter von Antipsychotika der zweiten Generation. Zudem ließ sich auch eine deutlichere Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus feststellen. Statistisch signifikant war dieser Vorteil von Cariprazin bereits nach 14 Behandlungswochen. Für das komplexe Krankheitsbild der Schizophrenie, insbesondere für die bislang nur schwer behandelbaren Negativsymptome, scheint mit Cariprazin eine neue, Erfolg versprechende Behandlungsoption zur Verfügung zu stehen.

Quelle

Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double blind, controlled study. *Lancet* 2017;389:1103–13.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Schizophrenie**Aripiprazol-Lauroxil verringert Agitiertheit und Feindseligkeit**

In einer zwölfwöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer akuten Exazerbation der Schizophrenie intramuskuläre Injektionen von 441 mg oder 882 mg Aripiprazol-Lauroxil oder Placebo. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. Die Daten dieser Studie wurden nun in einer Post-hoc-Analyse ausgewertet, um die Effekte von Aripiprazol-Lauroxil auf Agitiertheit und Feindseligkeit der Patienten zu zeigen. Dazu wurden das Merkmal „Feindseligkeit“ der PANSS und der PANSS Excited Component Score (PANSS-EC) einer Analyse unterzogen. Beide Scores nahmen in den Aripiprazol-Gruppen signifikant deutlicher ab als in der Placebo-Gruppe.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfratshausen

Aggressives feindseliges Verhalten ist bei Patienten mit Schizophrenie während einer akuten Phase verbreitet und erhöht das Risiko zur Gewalttätigkeit. In früheren Untersuchungen zeigte sich Besserung unter oralem Aripiprazol, wie es schien unabhängig von der allgemeinen antipsychotischen Wirk-

samkeit. Langwirksame zur Injektion geeignete Antipsychotika haben in der Behandlung von aggressivem, feindseligem Verhalten den Vorteil, dass die Nichtbeachtung von Einnahmever-schriften oraler Medikamente umgangen wird. *Aripiprazol-Lauroxil* wurde von der amerikanischen FDA im Okto-

ber 2015 als Depotpräparat zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten zugelassen; für Europa scheint noch kein Zulassungsantrag gestellt worden zu sein. Aripiprazol-Lauroxil ist ein Prodrug, das nach intramuskulärer Injektion langsam freigesetzt und durch enzymatische Hydrolyse in das pharmakologisch aktive Aripiprazol umgewandelt wird. Da die Bildung von Aripiprazol sehr verzögert erfolgt, wird bei Beginn einer Behandlung eine begleitende Einnahme von oralem Aripiprazol empfohlen.

So wurde auch in der randomisierten Doppelblindstudie verfahren, in der die Wirksamkeit von Aripiprazol-Lauroxil bei akut exazerbierter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen wurde [1]. Die Studie wurde zwischen Dezember 2011 und März 2014 in sieben Ländern durchgeführt (USA, Bulgarien, Malaysia, Philippinen, Rumänien, Russland und Ukraine). In der Post-hoc-Analyse der Studie wurden die Effekte von Aripiprazol-Lauroxil auf Anzeichen und Symptome feindsel-

ligen und aggressiven Verhaltens untersucht.

Methoden

Patienten und Studiendesign: Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit der Diagnose einer Schizophrenie nach den Kriterien des DSM-IV-TR. Die Patienten hatten seit weniger als zwei Monaten vor Screening eine akute Exazerbation und einen stationären Aufenthalt seit weniger als zwei Wochen. Die Beschwerden mussten sich unter einer antipsychotischen Medikation gebessert haben und die Patienten durften noch kein Clozapin eingenommen haben. Bei Screening und Einschluss musste der PANSS-Score zwischen 70 und 120 liegen (deutlich bis schwer krank) und wenigstens zwei der folgenden Items mussten einen Score von ≥ 4 haben: Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Misstrauen/Verfolgungswahn. Weiterhin musste der Score der Clinical Global Impression Scale, Teil „Schweregrad“ (CGI-S), bei 4 und darüber liegen (moderat bis sehr schwer krank). Ausschlusskriterien waren unter anderen Behandlungsresistenz und klinisch signifikante psychische und körperliche Begleiterkrankungen. Geeignete Patienten wurden stationär aufgenommen und randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit 441 mg bzw. 882 mg Aripiprazol-Lauroxil (entsprechend 300 und 600 mg Aripiprazol) oder Placebo zugewiesen. Die Prüfsubstanzen wurden an den Tagen 1, 29 und 57 in die Glutealmuskulatur injiziert. Zusätzlich zu der intramuskulär verabreichten Studiensubstanz erhielten die Patienten in den ersten drei Wochen täglich 15 mg Aripiprazol oder Placebo. Die Wirksamkeit wurde an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 57 und 85 beurteilt. **Wirksamkeitsparameter:** Zur Post-hoc-Analyse der Feindseligkeit und Aggression wurden folgende Skalen verwendet:

- Score des Items „Feindseligkeit“ (P7) der PANSS (1=fehlend bis 7=extrem);
- der PANSS Ecited Component (PANSS-EC) Score bestehend aus der Summe der Scores von fünf PANSS-

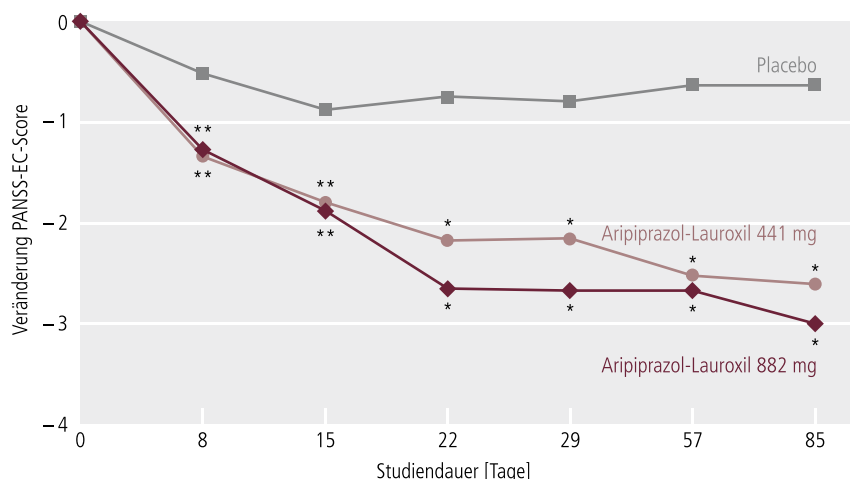


Abb. 1. Mittlere Änderung des Scores der Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component (PANSS-EC) vom Einschluss bis zum Endpunkt, last observation carried forward (LOCF); * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ im Vergleich zu Placebo [nach Citrome et al.]

Items (P4 Erregung, P7 Feindseligkeit, G4 innere Spannung, G8 unkooperatives Verhalten und G14 mangelnde Impulskontrolle;

c) die Personal and Social Performance (PSP) Scale.

Für die Auswertung des Items „Feindseligkeit“ wurden die Anteile der Patienten mit einem Score von 1 (fehlend) bzw. über 1 (irgend ein Grad der Feindseligkeit) betrachtet. Bei der PANSS-EC wurde die Änderung des Scores vom Einschluss bis zum Endpunkt (Tag 85) ausgewertet sowie der Anteil der PANSS-Responder ($\geq 30\%$ Verbesserung des PANSS-Scores) und Non-responder ($< 30\%$ Verbesserung des Scores) berechnet. Bei der PSP wurden die Items störendes und aggressives Verhalten ausgewertet (fehlend oder vorhanden; wenn vorhanden: leicht, mäßig, deutlich, schwerwiegend, oder sehr schwerwiegend).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 623 Patienten eingeschlossen (Aripiprazol-Lauroxil 441 mg: $n=207$, 882 mg: $n=208$; Placebo: $n=208$). Der mittlere Score der PANSS bei Einschluss zeigte, dass die Patienten schwer gestört waren (Score > 90). Der mittlere Score der PSP war 50 (ernsthafte Schwierigkeiten im sozialen und persönlichen Umgang) und der mittlere PANSS-EC-Score war 12 (ein Score von ≥ 20 bedeutet schwere Agitiertheit).

Gut 70% der Patienten jeder Gruppe hatten initial einen PANSS-Feindseligkeits-Item-Score von > 1 (durchschnittlich 2,7 bzw. 2,8). Dieser wurde bis zum Ende der Studie unter 882 mg Aripiprazol-Lauroxil signifikant stärker gebessert als unter Placebo ($p < 0,05$). Am Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem Score > 1 unter Aripiprazol signifikant geringer als unter Placebo (441 mg: 53,6%; 882 mg: 46,1%; Placebo: 66,3%; $p=0,01$ bzw. $p < 0,001$). Verglichen mit Placebo wurde in beiden Aripiprazol-Lauroxil-Gruppen eine signifikante Verbesserung der PANSS-EC gefunden (**Abb. 1**).

Bei Nonrespondern im PANSS-Gesamtscore zeigte sich dennoch eine signifikant größere Änderung des PANSS-EC-Scores unter Aripiprazol-Lauroxil 441 mg und 882 mg als unter Placebo ($p=0,004$ bzw. $p < 0,001$). Das deutet darauf hin, dass die Verbesserung des PANSS-EC-Faktors bei dieser Gruppe unabhängig von den Verbesserungen des PANSS-Gesamtscores war. Weiterhin wurde unter Aripiprazol-Lauroxil (441 mg und 882 mg) mithilfe der PSP ein signifikant geringerer Anteil von Patienten mit störendem und aggressivem Verhalten gefunden als unter Placebo (441 mg: 30%; 882 mg: 22,2%; Placebo 44,1%; $p=0,007$ bzw. $p < 0,001$). Die Autoren folgern aus ihrer Analyse, dass Aripiprazol-Lauroxil eine sinnvolle Behandlungsoption bei Schizophrenie-Patienten mit aggressi-

vem und feindseligem Verhalten sein kann.

Kommentar

Feindseligkeit und Aggression von schizophrenen Patienten können sowohl dem Patienten als auch dem alltäglichen sozialen Umfeld und dem behandelnden Arzt Probleme bereiten.

Die in der vorliegenden Post-hoc-Analyse gefundene antiaggressive Wirksamkeit von Aripiprazol beruht auf den Daten einer großen Patientenzahl. Sie

steht somit auf einer soliden Datenbasis und war in beiden Aripiprazol-Gruppen hochsignifikant der Placebo-Behandlung überlegen. Ein zweifellos interessanter Aspekt der Analyse ist, dass dieser Effekt unabhängig von der antipsychotischen Wirksamkeit der Prüfsubstanz zu sein scheint. Da dies die erste, also bisher einzige Analyse dieses Effekts einer Antipsychotika-Behandlung ist, lässt sich noch nicht beurteilen, ob dies eine spezifische Wirkung von Aripiprazol sein könnte oder ob dieser

Effekt auch bei anderen Antipsychotika zu finden ist.

Quelle

Citrome L, et al. Effect of aripiprazole lauroxil on agitation and hostility in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:69–75.

Literatur

1. Meltzer HY, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1085–90.

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

Rückfallprävention bei Schizophrenie

Auf Dauer am erfolgreichsten mit Clozapin oder Depot-Antipsychotika

Clozapin und langwirksame injizierbare Antipsychotika sind am besten geeignet, Rehospitalisierungen von Schizophrenie-Patienten zu vermeiden. Das ergab eine große Datenbankanalyse mit einem intraindividuellen Vergleich von Zeiten mit antipsychotischer Medikation und Zeiten ohne diese Medikamente.

Mehr noch als bei anderen Indikationen ist der Wirksamkeitsvergleich von Antipsychotika in der Schizophrenie-Therapie problematisch. Nur rund 10% bis 20% aller Patienten sind potenzielle Kandidaten für randomisiert und doppelblind durchgeführte klinische Studien. Die übrigen Patienten kommen wegen Substanzabusus, Suizidalität, antisozialem Verhalten, mentaler und körperlicher Komorbidität oder schlicht aus mangelnder Kooperationsbereitschaft nicht als Studienteilnehmer infrage. Deshalb wird in der Indikation Schizophrenie zur Dokumentation der Wirksamkeit gerne auf Kohorten- bzw. Registerstudien zurückgegriffen. Im Rahmen solcher Datenbankanalysen ergaben sich für Clozapin, Olanzapin und Depotneuroleptika die besten Therapieergebnisse im Vergleich zu keiner Behandlung.

Allerdings bleiben auch in Kohortenstudien trotz Adjustierung auf wichtige konfundierende Faktoren immer noch wichtige Patientencharakteristika unberücksichtigt. Dieser Nachteil kann mit einem Studiendesign umgan-

gen werden, in dem die Patienten ihre eigenen Kontrollen sind. In der Indikation Schizophrenie bietet sich dazu der Vergleich von Phasen mit und ohne antipsychotische Behandlung an, bei dem lediglich auf die Veränderungen im Krankheitsverlauf adjustiert werden muss. Mit einem solchen intraindividuellen Vergleich wurde nun die Real-Life-Wirksamkeit verschiedener Antipsychotika in Hinblick auf Rehospitalisierung und Therapieversagen verglichen.

Methodik und Ergebnisse

Einbezogen in die prospektive populationsbasierte Datenbankstudie waren alle in Schweden erfassten Schizophrenie-Patienten über 16 Jahre, von denen intraindividuell das Risiko für eine stationäre Wiedereinweisung und Therapieversagen im Beobachtungszeitraum von Juli 2006 bis Ende 2013 analysiert wurde. Insgesamt gingen Daten von 29 823 Personen in die Analyse ein. In dem Beobachtungszeitraum wurden 43,7% der Patienten erneut im Krankenhaus behandelt, 71,7% erlebten ein

Therapieversagen (Rehospitalisierung, Suizidversucht, Medikationswechsel oder -abbruch oder Tod). Das *niedrigste Rehospitalisierungsrisiko* hatten Patienten unter

- Depottherapie mit Paliperidon (Paliperidonpalmitat; Hazard-Ratio [HR] 0,51; 95%-KI 0,41–0,64),
- Depottherapie mit Zuclopenthixol (HR 0,53; 95%-KI 0,48–0,57),
- Clozapin (HR 0,53; 95%-KI 0,48–0,58),
- Depottherapie mit Perphenazin (HR 0,58; 95%-KI 0,52–0,65) und
- Depottherapie mit Olanzapin (HR 0,58; 95%-KI 0,44–0,77)

jeweils im Vergleich *ohne* Antipsychotikamedikation.

Die *höchsten Rehospitalisierungsraten* errechneten sich unter oralem Flupenthixol (HR 0,92; 95%-KI 0,74–1,14), Quetiapin (HR 0,91; 95% KI 0,83–1,00) und oralem Perphenazin (HR 0,86; 95%-KI 0,77–0,97). Insgesamt waren die injizierbaren Depot-Antipsychotika mit deutlich niedrigeren Rehospitalisierungsrisiken im Vergleich zu ihren oralen Äquivalenzformulierungen assoziiert – sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei den 4603 im Beobachtungszeitraum neu diagnostizierten Patienten (HR 0,78; 95%-KI 0,72–0,84 und HR 0,68; 95%-KI 0,53–0,86).

Die *niedrigsten Therapieversageraten* ergaben sich unter Clozapin (HR 0,58; 95%-KI 0,53–0,63) und allen lang wirksamen Antipsychotika-Depotformulierungen (HRs zwischen 0,65 und 0,80) jeweils verglichen mit oralem Olanzapin, dem in dieser Kohorte am