

AMB-FUBINACA wurde von der Firma Pfizer entwickelt und 2009 patentiert. Seit dieser Zeit ist die Substanz auch als illegales Cannabinoid in der Szene erhältlich. AMB-FUBINACA ist ein Cannabinoidrezeptor-1-Agonist und 85-mal potenter als Delta-9-Tetrahydrocannabinol. Die daraus resultierenden starken ZNS-dämpfenden Effekte schon in vergleichsweise niedrigen Dosen könnten das Zombie-ähnliche Verhalten erklären. Die Substanz wird rasch hydrolysiert, daher ist die veresterte Muttersubstanz in Blut und Urin allenfalls in Spuren detektierbar.

Diskussion und Fazit der Autoren

Die New Yorker „Zombie-Epidemie“ 2016 aufgrund einer Intoxikation mit dem illegalen Cannabinoid AMB-FUBINACA könnte sich angesichts der zunehmenden Verbreitung der hochpotenten synthetischen psychoaktiven Substanzen in ähnlicher Weise wiederholen. Das stellt die versorgenden Ärzte und den Gesetzgeber vor neue Herausforderungen, schreiben die Autoren. Die rasche Identifizierung der auslösenden Substanz gelingt am besten durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik, Untersuchungslaboren, Polizei

und Justiz. Dass eine solches instanzübergreifendes Vorgehen Früchte trägt, zeigt der geschilderte Fall: In nur 17 Tagen konnte die AMB-FUBINACA-Intoxikation umfassend charakterisiert werden.

Quelle

Adams AJ, et al. „Zombie“ outbreak caused by synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* published online December 15, 2016.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
Hamburg

Revision der S3-Leitlinie Schizophrenie

Mehr Praxisrelevanz angestrebt

Die S3-Leitlinie Schizophrenie (Stand 2006) wird derzeit unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) sowie in Kooperation mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) aktualisiert. Die für 2017 angekündigte revidierte Fassung soll als kombinierte S3-Leitlinie und nationale Versorgungsleitlinie angelegt werden. Auf der letzten DGPPN-Jahrestagung gaben die Leitlinienmacher einen Einblick in den aktuellen Planungsstand.

Die Inhalte der evidenz- und konsensbasierten AWMF-Leitlinie sollen in insgesamt 170 Empfehlungen zu unterschiedlichen Versorgungsaspekten gegliedert werden, berichtete Prof. Wolfgang Gaebel, Düsseldorf. Gemeinsamer „roter Faden“ aller Empfehlungen ist das Bestreben aller Beteiligten nach möglichst hoher Praxisrelevanz. Damit soll auch gewährleistet werden, dass die Vielzahl von Versorgern und Institutionen mit unterschiedlichen rechtlichen und finanziellen Grundlagen besser miteinander kooperieren können. Neben dieser inhaltlichen Ebene sollen Kitteltaschenversionen und Apps dafür sorgen, dass die neue S3-Leitlinie nicht nur Platz im Regal belegt. Der Wunsch nach elektronischen Tools wird jedoch noch nicht überall unterstützt, so Gaebel. Insbesondere die AWMF steht diesen neuen Anwendungen offenbar noch kritisch gegenüber.

Lebensqualität stärker gewichten

Die größere Praxisrelevanz soll auch gewährleisten, dass mehr schizophrene Patienten eine Recovery erreichen als bisher, betonte Prof. Peter Falkai, München. Dafür sollen künftig auch integrative Versorgungsformen mit leitliniengerechter Pharmakotherapie, Familienintervention, kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) und Unterstützung am Arbeitsplatz stärker gewichtet werden. Die Lebensqualität der Patienten sollte ebenfalls stärkeres Gewicht erhalten – in der Praxis wie auch in klinischen Studien, etwa als primärer Studienendpunkt. Bei der antipsychotischen Pharmakotherapie für eine optimale Symptomkontrolle orientiert man sich an aktuellen Metaanalysen sowie den Guidelines der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) von 2013 und den Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2014.

Sie bewerten die Unterschiede in der Wirksamkeit von Antipsychotika deutlich geringer als die Unterschiede in ihrer Verträglichkeit. Die Auswahl eines Antipsychotikums sollte sich daher vor allem an den Nebenwirkungen orientieren [1, 3, 4]. Mit der verstärkten Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten wie Alkohol-, Cannabis- und Tabakabhängigkeit sowie internistischer und kardiometabolischer Begleit- und Folgeerkrankungen soll die „somatische Kompetenz“ von Ärzten in der Psychiatrie gestärkt werden.

In der Pharmakotherapie sind Innovationen mit neuen Wirkansätzen zwar in der Pipeline, aber noch nicht praxisreif. Ein Kandidat ist laut Falkai die Add-on-Therapie von Patienten mit gestörtem Methylierungsmuster ihrer DNA mit einem Histondeacetylase-(HDAC)-Inhibitor. Dies ist etwa bei einem Drittel der Patienten der Fall und wird unter anderem auf frühkindliche Traumata in der Anamnese zurückgeführt. Gestörte Methylierungsmuster in der DNA gelten als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie.

Stellenwert der Psychotherapie

Intensiv diskutiert wird der Stellenwert nichtmedikamentöser Interventionen. Falkai verwies auf eine Metaanalyse direkter Vergleichsstudien, in der Antipsychotika-Therapien eine deutlich höhere Effektstärke (standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD] $-0,56$;

95%-Konfidenzintervall [KI] $-0,98$ bis $-0,14$) erzielten. Die Effektstärke der Kombination einer KVT plus Antipsychotika-Therapie war höher als unter einer Antipsychotika-Therapie allein (SMD $0,33$; 95%-KI $0,21-0,45$) [2]. Prof. Stefan Klingberg, Tübingen, Dachverband Deutschsprachiger Psychosenpsychotherapie (DDPP), sieht für die Psychotherapie bei schizophrenen Patienten heute deutlich bessere Wirksamkeitsbelege aus randomisierten, kontrollierten Wirksamkeitsstudien (RCT) sowie wissenschaftlich anerkannten Psychotherapieverfahren als noch bei der Vorgänger-Leitlinie. In diesem Kontext zu nennen sind neben der KVT vor allem das metakognitive Training als Optimierung innerhalb des KVT-Modells sowie die kognitive Remediation. KVT und Familieninterventionen sollten allen Patienten angeboten werden. Zur psychodynamischen Psychotherapie liegen keine neuen RCTs vor.

Damit die Patienten von diesen Fortschritten profitieren, müssen nichtmedikamentöse Interventionen besser in das Behandlungssetting integriert werden, forderte Klingberg. Allerdings wurde die alte S3-Leitlinie von vielen Psychotherapeuten als Ausdruck großer Zurückhaltung gegenüber der Psychotherapie verstanden. Er sieht auch heute noch Probleme bei der Implementierung von Psychotherapien in ein Pharmakotherapie-orientiertes Kliniksetting.

Bei zuzugewandten und rehabilitativen Verfahren gibt es für gemeindepsychiatrische Interventionen wie „Home Treatment“ und nachgehende gemeindepsychiatrische Teams (Assertive community treatment) gute Wirksamkeitsbelege, so Prof. Thomas Becker, Günzburg. Angebote des „Supported Employment“ haben sich als effektiv bei der Integration psychisch kranker Menschen im Arbeitsleben erwiesen, desgleichen Interventionen

nach dem Modell des Pre-Vocational-Trainings. Die Kunsttherapie scheint nur geeignet für spezielle Populationen, etwa mit Präferenz für kognitive Therapien sowie Patienten mit schwerer Negativsymptomatik.

Quelle

Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Peter Falkai, München, Dr. med. Stefan Klingberg, Tübingen, Prof. Dr. Thomas Becker, Günzburg; Symposium „Die Aktualisierung der S3-Leitlinie Schizophrenie – aktueller Stand“, veranstaltet im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Berlin, 25. November 2016.

Literatur

1. Hasan A, et al. World J Biol Psychiatry 2013;14:2–44.
2. Huhn M, et al. JAMA Psychiatry 2014;71: 706–15.
3. Leucht S, et al. Lancet 2013;382:951–62.
4. NICE CG178 Feb. 2014 Im Internet unter <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.

*Dr. Alexander Kretzschmar,
München*

Therapeutisches Drug-Monitoring

Hilfe bei Dosisoptimierung in Neurologie und Psychiatrie

Therapiebegleitende Plasmaspiegel-Bestimmungen (TDM) sind ein wertvolles Hilfsmittel zur Anpassung von Arzneistoff-Dosierungen an die individuellen Besonderheiten von Patienten. Auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) im November in Berlin wurde jedoch bemängelt, dass das TDM in der Praxis trotz großer Vorteile noch zu selten eingesetzt wird.

Ein TDM ist immer dann hilfreich, wenn sich die Krankheitssymptome trotz ausreichender Dosierung nicht verbessern (Non-Response), ungewöhnlich starke Nebenwirkungen auftreten oder der Verdacht besteht, dass der Patient sein Medikament nicht wie verordnet anwendet (Non-Compliance).

TDM hilft bei Aufdeckung klinisch relevanter Interaktionen

Auch bei der Aufdeckung noch unbekannter, aber klinisch relevanter Interaktionen aufgrund von Enzymindukti-

on bzw. -inhibition ist ein TDM häufig ein nützliches Werkzeug. So hat beispielsweise eine kürzlich publizierte Studie [4] gezeigt, dass bei Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die bekanntermaßen häufig unkritisch verordnet oder für die Selbstmedikation erworben werden, die Serumkonzentrationen des Antidepressivums Venlafaxin deutlich variieren können.

Venlafaxin wird in der Leberzelle hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP) 2D6 sowie auch CYP2C19 zum Hauptmetaboliten O-Desmethylven-

lafaxin (ODV) umgewandelt. Ein weniger bedeutsamer Abbauweg ist die N-Demethylierung durch CYP3A4 und CYP2C19 zu N-Desmethylvenlafaxin (NDV). Die PPI Omeprazol und Pantoprazol sind CYP2C19-Inhibitoren. Mithilfe von TDM wurde in der Studie festgestellt, dass bei Patienten, die einen der beiden PPI einnahmen, höhere Venlafaxin-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne PPI-Einnahme auftraten.

Einsatz ist auf wenige Substanzen beschränkt

Obwohl man mit Plasmaspiegel-geleiteter Therapie sehr viel schneller auf Non-Response, Non-Compliance, Interaktionen oder unerwünschte Wirkungen reagieren kann und die Behandlung dadurch nicht nur sicherer, sondern auch kostengünstiger werden kann, ist TDM in den meisten Ländern bisher nur auf wenige Substanzen mit geringer therapeutischer Breite beschränkt. Experten beklagen auch, dass ein Großteil des Wissens auf diesem Gebiet nicht in