

wie mehrere Blutparameter bestimmt. Die Sicherheitsparameter wurden beim Screening, Einschluss und nach den Wochen 2, 4, 6 und 8 nach Randomisierung untersucht. Die psychometrischen Beurteilungen mithilfe der PANSS und Social Adaptive Functioning Evaluation (SAFE; 17 soziale Funktionen mit Schweregraden 0 bis 4) wurden zu denselben Zeitpunkten vorgenommen.

Ergebnisse

Patienten. Insgesamt erhielten 72 Patienten eine offene Behandlung mit 600 mg/Tag Quetiapin. Von ihnen konnten nach 4 Wochen 60 randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit 600 mg/Tag (n=31) oder 1200 mg/Tag (n=29) zugeteilt werden. In der 600-mg-Gruppe war bei 23 Patienten eine Schizophrenie und bei 8 Patienten eine schizoaffektive Störung diagnostiziert worden. In dieser Gruppe beendeten 16 Patienten die Studie regulär nach 8 Wochen. In der 1200-mg-Gruppe war das Verhältnis der Diagnosen 18 : 11. Regulär beendeten 17 Patienten die Studie. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis führte eine erhöhte Creatinphosphokinase (CPK) zum Abbruch (6 bzw. 2 Patienten). Wegen einer Verschlechterung der psychotischen Symptomatik brachen 5 Patienten die Studie ab (3 in der 600-mg-Gruppe).

Sicherheitsdaten. Die Beurteilungsinstrumente SAS, AIMS und BAS zeigten im Verlauf der Studie in beiden Gruppen keine Veränderungen in der Häufigkeit und im Schweregrad der EPMS. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die mittlere Gewichtszunahme lag in beiden Gruppen unter 1 kg. Statistisch signifikante Unterschiede traten nicht auf.

Häufigste Laborwertänderung war die Erhöhung der CPK. In der 600-mg-Gruppe hatten 7 Patienten bei Einschluss und 14 am Endpunkt erhöhte CPK-Werte (>199 U/l). In der 1200-mg-Gruppe hatten zunächst 5, am Endpunkt 10 Patienten erhöhte Werte. Insgesamt wurden 8 Patienten wegen signifikant erhöhter Werte (>800 U/l oder 600–800 U/l über 2 Wochen) aus der Studie genom-

men. Die übrigen Laborwerte veränderten sich nicht. Außer bei den beiden erwähnten unerwünschten Ereignissen traten keine Häufungen anderer Ereignisse auf. Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht.

Wirksamkeit. In der 600-mg-Gruppe war der mittlere PANSS-Score bei Einschluss 92,1 und am Endpunkt 87,1 (p=0,331). In der 1200-mg-Gruppe fiel der Wert geringfügig von 84,5 auf 83,48 (p=0,449). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Die Scores der PANSS-Positiv-Subskalen änderten sich nicht, jedoch wurde eine signifikante Verringerung des Scores der Negativ-Subskala sowohl in der 600-mg-Gruppe (-1,45 Punkte; p=0,049) als auch in der 1200-mg-Gruppe beobachtet (-1,38 Punkte; p=0,032). Die Verbesserung in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Die Änderungen im SAFE-Score war in beiden Gruppen nur marginal. Am Endpunkt lag der Wert in der 600-mg-Gruppe bei 10,9 (+0,14) und in der Hochdosis-Gruppe bei 11,05 (+0,16).

Die Autoren folgern aus ihrer Studie, dass es zwar Patienten geben mag, die von einer hohen Dosis profitieren, aber als Routinestrategie können sie die Hochdosistherapie nicht empfehlen.

Bipolare Störung

In Europa größere Behandlungserfolge als in den USA

In einer Studie des Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) wurden klinische Merkmale, Wahl der Medikamente und Behandlungserfolg bei Patienten mit einer bipolaren Störung in den USA und in Europa untersucht. Nahezu alle Merkmale, die bekanntermaßen mit einem geringen Behandlungserfolg zusammenhängen, traten in den USA häufiger auf als in Europa. Lithium wurde in Europa häufiger und mit größerem Erfolg eingesetzt als in den USA. Valproinsäure wurde dagegen in den USA häufiger verordnet, zeigte jedoch in Europa eine tendenziell bessere Wirksamkeit. Andere Substanzen wurden in beiden Kontinenten ebenfalls unterschiedlich häufig angewandt, jedoch meist mit größerem Erfolg in Europa.

In mehreren Studien wurden klinische Merkmale gefunden, die mit einem erschwerteren Krankheitsverlauf und ge-

Kommentar

Trotz der geringen Kohortenstärken scheint die Aussage der Studie hinlänglich sicher zu sein, indem sie zum Schluss kommt, dass bei therapieresistenten Patienten im Allgemeinen kein Vorteil der Hochdosistherapie mit Quetiapin gegenüber einer Standardtherapie zu erwarten ist. Die Ergebnisse werden durch ältere Untersuchungen an weniger selektierten Patienten unterstützt. Da im Einzelfall jedoch nicht auszuschließen ist, dass eine hohe Quetiapin-Dosis zu einem besseren Erfolg führt, werden auch weiterhin Patienten mit einer hohen Dosis behandelt. Für solche Therapieversuche ist das wichtigste Ergebnis dieser Studie hilfreich, nämlich dass eine hohe Dosis von 1200 mg/Tag zumindest über einen Zeitraum von 8 Wochen nicht weniger sicher ist als eine Standarddosis von 600 mg/Tag.

Quelle

Lindenmayer J-P et al. A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200 mg/d for patients with treatment resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:160–8.

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

ringem Behandlungserfolg bei bipolaren Störungen zusammenhängen. Dazu gehören Rapid Cycling, komor-

bide Angststörungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch/-abhängigkeit, das Auftreten affektiver Störungen in der Familie, ein früher Beginn der bipolaren Erkrankung (<13 Jahre) und eine Vorgeschichte als Opfer körperlicher und/oder sexueller Gewaltanwendung.

Die Autoren der vorliegenden Studie untersuchten

- das Auftreten klinischer Merkmale, die mit einem geringen Behandlungserfolg verbunden sind, in den USA und in Europa,
- die medikamentöse Therapie und
- die Erfolgsraten der Behandlung in beiden Kontinenten.

An der Studie waren vier Zentren in den USA sowie zwei Zentren in Deutschland (München, Freiburg) und eines in den Niederlanden beteiligt.

Methodik

Insgesamt wurden die Daten von 429 ambulanten Patienten mit einer akuten Episode erfasst, die im Zeitraum von 1996 bis 2002 zum Netzwerk kamen. Die demographischen Daten und die psychosoziale und familiäre Vorgeschichte wurden mit einem Fragebogen erhoben und die Diagnose einer bipolaren Störung wurde in einem klinischen strukturierten Interview für DSM-Erkrankungen bestätigt. Die Substanzen zur medikamentösen Behandlung wurden in fünf Gruppen zusammengefasst:

- Stimmungsstabilisierende Arzneistoffe (Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin),
- andere Antikonvulsiva (Gabapentin, Topiramate, Oxcarbazepin),

- Antidepressiva,
- Antipsychotika und
- Benzodiazepine.

Als erfolgreich galt eine Medikation, wenn sie über zwei Monate innerhalb der Responsezeit eingenommen wurde. Sie war nicht erfolgreich, wenn sie von einem Nonresponder eingenommen wurde oder vor Einsetzen der Response abgesetzt wurde.

Response war definiert als starke oder sehr starke Verbesserung im klinischen Gesamteindruck, Teil Zustandsänderung (CGI-I). In der vorliegenden Studie wurden der Einsatz von Medikamenten und die Erfolgsraten nur bei den Patienten untersucht, die beim Eintritt in das Netzwerk krank waren und bei denen deshalb die bisherige Therapie verändert werden musste.

Ergebnisse

Die meisten der klinischen Merkmale, die in der Literatur mit einem geringen Behandlungserfolg in Verbindung gebracht werden, treten in Europa signifikant seltener auf als in den USA (Tab. 1). Lediglich Wahnvorstellungen und Arbeitsunfähigkeit kamen bei den europäischen Patienten häufiger vor als bei den amerikanischen.

Die Autoren untersuchten, wie viele der in Tabelle 1 genannten nachteiligen prognostischen Faktoren in den untersuchten Patienten jeweils vorkamen. Die Merkmale *affektive Störungen in der Familie, Arbeitsunfähigkeit, Bipolar-I-Subtyp* und *Wahnvorstellungen* wurden dabei nicht in Betracht gezogen, da die Studien über den Einfluss dieser

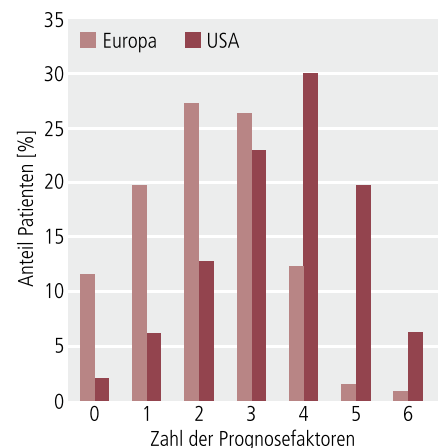


Abb. 1. Häufigkeit des Auftretens von Risikofaktoren (Rapid Cycling, komorbide Angststörungen, Alkohol-/Substanzmissbrauch, Opfer körperlicher/sexueller Gewalt, >20 bisherige Episoden und Erkrankungsbeginn im Jugendalter) bei Patienten in den USA und Europa

Merkmale auf das Behandlungsergebnis zu uneinheitlichen Ergebnissen kamen. **Abbildung 1** zeigt daher die Verteilung von nur sechs Risikofaktoren bei amerikanischen und europäischen Patienten. Die Verteilung zeigt eine stärkere Akkumulation von Risikofaktoren bei amerikanischen im Vergleich zu europäischen Patienten. Der Unterschied in der Häufigkeit des Vorliegens von gleichzeitig sechs Risikofaktoren ist hochsignifikant (p=0,001).

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Kontinenten zeigte sich in der *Wahl der medikamentösen Therapie*. So wurde Lithium bei 81,4% der europäischen, aber nur bei 55,3% der amerikanischen Patienten eingesetzt (p=0,001). Valproinsäure dagegen erhielten mehr amerikanische (68%) als europäische Patienten (55,3%; p=0,016). Auch andere Antikonvulsiva wurden in Amerika deutlich häufiger verwendet (60,7%) als in Europa (7,8%; p=0,001). Weitere Unterschiede bestanden im Einsatz von Antidepressiva (häufiger in den USA, p=0,001), Benzodiazepinen und typischen Antipsychotika (häufiger in Europa; p=0,001 bzw. p=0,025) sowie atypischen Antipsychotika (häufiger in den USA; p=0,001).

Der Behandlungserfolg war in der Regel bei europäischen Patienten größer als bei amerikanischen Patienten. Das galt vor allem für die Lithium-Therapie,

Tab. 1. Auftreten nachteiliger klinischer Merkmale bei bipolaren Patienten in den USA im Vergleich zu Deutschland und den Niederlanden [Post et al.]

	US-Patienten	Europäische Patienten	Signifikanz (p-Wert)
Rapid Cycling [%]	63,54	45,67	0,001
Angststörungen [%]	46,94	32,03	0,004
Alkohol-/Substanzmissbrauch [%]	47,99	29,46	0,000
Körperliche od. sexuelle Gewalt [%]	47,50	29,00	0,001
Familiäre affektive Störungen [%]	41,37	12,80	0,000
>20 bisherige Episoden [%]	73,95	41,13	0,000
Arbeitsunfähigkeit [%]	38,93	55,28	0,003
Bipolar-I-Subtyp [%]	80,89	78,40	0,593
Wahnvorstellungen [%]	53,55	67,46	0,009
Erkrankungsbeginn [Jahre] (Mittelwert)	18,8	24,8	0,000

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

die bei 28,9% der amerikanischen, aber bei 49,5% der europäischen Patienten erfolgreich war ($p=0,001$). Der Erfolg der anderen Medikamentengruppe war in Europa tendenziell besser als in den USA. Nur die Therapie mit der Gruppe der „anderen Antikonvulsiva“ war in den USA erfolgreicher (17%) als in Europa (10,0%; $p=0,042$).

In der Diskussion machen die Autoren darauf aufmerksam, dass es neben den Unterschieden in der Verteilung der untersuchten Risikofaktoren weitere Unterschiede in der Behandlung zwischen beiden Kontinenten gab. So könnte auch der schwierigere Zugang zu den staatlich geförderten Gesundheitsdiensten in den USA und damit verbunden ein verspäteter Behandlungsbeginn zu den ge-

ringeren Behandlungserfolgen beigetragen haben.

Kommentar

Im Bericht dieser Studie werden die beiden deutschen und das niederländische Zentrum verkürzt Europa genannt. Es ist jedoch fraglich, ob diese drei Zentren mit ihren Patientenmerkmalen, Behandlungsmethoden und -erfolgen stellvertretend für Europa stehen können und die Studie treffend die Unterschiede zwischen beiden Kontinenten zeigt. Das wesentliche Verdienst der Autoren dürfte eher darin liegen, dass sie die in der Literatur berichteten Risikofaktoren für einen Behandlungserfolg zusammengestellt haben und zeigen können, dass eine

Häufung dieser Faktoren tatsächlich eine erfolgreiche Behandlung erschwert. Es ist schwer einzuschätzen, ob die Kenntnis dieser Merkmale dem behandelnden Arzt bei seinen therapeutischen Maßnahmen hilft, oder ob sie eher dazu beiträgt, gute oder weniger gute Behandlungserfolge besser zu verstehen.

Quelle

Post RM, et al. Differential clinical characteristics, medication usage, and treatment response of bipolar disorder in the US versus the Netherlands and Germany. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:96-106.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

Opioidabhängigkeit

Neue Behandlungsoption mit retardiertem Naltrexon

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie, die an opioidabhängigen Patienten in Russland durchgeführt wurde, erwies sich Naltrexon mit retardierter Wirkung (XR-NTX) im Vergleich zu Placebo als wirkungsvolle Behandlungsmethode.

Zu den wichtigsten Therapiemaßnahmen bei Opioidabhängigkeit gehören derzeit die Erhaltungstherapie (*Substitutionstherapie*) und die Medikamenten-freie psychosoziale Therapie. Obwohl die Abstinenz das primäre Behandlungsziel ist, liegt die Rückfallrate insbesondere der Medikamenten-freien Behandlungsmethoden hoch.

In der Erhaltungstherapie werden in erster Linie der μ -Opioidrezeptor-Agonist *Methadon* (z. B. *Methadict*[®]) beziehungsweise *Levomethadon* (L-Polamidon[®]) oder der partielle Agonist *Buprenorphin* (z. B. *Subutex*[®]) eingesetzt. Der Nutzen der Substitutionstherapie konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Allerdings ist in 122 von 192 UN-Mitgliedsstaaten eine Substitutionstherapie aus politischen oder fi-

nanziellen Gründen nicht oder nur begrenzt verfügbar. Auch für bestimmte Patientensubgruppen, wie junge Menschen, Patienten mit einer kurzen Abhängigkeitsgeschichte oder solche, für die aus beruflichen Gründen die Anwendung von Opioiden nicht in Frage kommt (z. B. Polizei, Gesundheits- und Notfallpersonal), könnte die Substitutionstherapie weniger geeignet sein.

Als alternative Pharmakotherapie, die eine Abstinenz unterstützt, kann der μ -Opioidrezeptor-Antagonist *Naltrexon* fungieren. Naltrexon ruft keine Euphorie oder Sedierung hervor und ist nicht suchterzeugend. Ein Absetzen von Naltrexon verursacht keine Entzugssymptome, weil die Patienten physisch nicht opioidabhängig sind. Oral verfügbare Naltrexon-Präparate sind bereits in

vielen Ländern zur Unterstützung einer Entwöhnungsbehandlung Opioidabhängiger verfügbar (z. B. *Nemexin*[®]). Der Therapieerfolg setzt allerdings eine regelmäßige Einnahme voraus. Um Therapieversagen durch mangelnde Adhärenz vorzubeugen, wurde nach langwirksamen, injizierbaren Formulierungen gesucht. Das Depot-Präparat XR-NTX ist ein Naltrexon mit retardierter Wirkung (Bindung an Microspheres), das für die intramuskuläre Injektion geeignet ist und einmal im Monat verabreicht wird. Diese injizierbare Depot-Formulierung von Naltrexon ist inzwischen in mehreren Ländern zur Rückfallprophylaxe bei bekannter Alkoholabhängigkeit zugelassen (*Vivitrol*[®]).

Studienziel und -design

In einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Naltrexon-Depot bei Opioidabhängigkeit untersucht.

An der Studie nahmen 250 volljährige Patienten teil, die sich in den letzten 30 Tagen einer stationären Entgiftung unterzogen hatten und seit mindestens 7 Tagen keine Opioiden mehr konsumiert