

den. Für einige der sekundären Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Donepezil. Zehn Patienten, die mit Donepezil behandelt wurden, brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab verglichen mit sieben Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Kommentar

Diese internationale Studie ergab keine überzeugende Wirksamkeit

von Donepezil bei Patienten mit einer genetisch determinierten Form einer vaskulären Demenz. Das Ergebnis ist wichtig, da es darauf hindeutet, dass möglicherweise Donepezil generell bei der vaskulären Demenz unwirksam ist. Eine andere potenzielle Erklärungsmöglichkeit ist aber die relativ geringe Patientenzahl und die Tatsache, dass es weiterhin keine optimalen Messinstru-

mente für das Ausmaß kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz gibt.

Quelle

Dichgans M, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurology* 2008;7:310–8.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Rückfallprophylaxe in der Schizophrenie

Wenig Unterschiede zwischen Risperidon und niedrig dosiertem Haloperidol nach erster Episode

Bei Patienten nach der ersten schizophrenen Episode ergab die doppelblinde Behandlung mit Risperidon oder Haloperidol in Dosen zwischen 2 und 4 mg/d keine Unterschiede in der Rate der Verschlechterung und der Zeit bis zur Verschlechterung, in der Symptombesserung oder Verbesserung der Lebensqualität. Extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) traten unter Haloperidol geringfügig, aber nicht signifikant häufiger auf als unter Risperidon.

In Studien mit Patienten, die bereits mehrere schizophrene Episoden hatten, waren Antipsychotika der zweiten Generation („atypische“ Antipsychotika) älteren Substanzen („typische“ Antipsychotika) in der Verhütung oder Verzögerung eines weiteren Rückfalls überlegen. Unter den neueren Antipsychotika traten zudem weniger häufig EPMS auf. Es wird allerdings auch vermutet, dass das bessere Verträglichkeitsprofil in Vergleichsstudien möglicherweise mit einer zu hohen Dosierung der älteren Antipsychotika zusammenhängen könnte. Auch sind in neuen Studien bei Patienten mit mehreren Episoden keine Unterschiede in der Abbruchrate zwischen neuen und älteren Substanzen gefunden worden.

Die vorliegende Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die ihre erste Episode hatten (first-episode schizophrenia). Die Patienten wurden in 13 deutschen psychiatrischen Universitätsklinken zwischen September 2000 und März 2004 zunächst stationär acht Wochen doppelblind mit niedrig dosiertem Haloperidol oder Risperidon behandelt. Die Aufdosierung wurde mit beiden Antipsychotika in 1-mg-Schritten

bis zu einer Zieldosis von 2 bis 4 mg/d vorgenommen. Patienten, die sich ausreichend gebessert hatten, wurden unter Beibehaltung des doppelblinden Designs und der bisherigen Dosis in einer einjährigen Prophylaxe-Studie ambulant weiterbehandelt.

Zur Kompensation der hohen Abbruchrate in der Akutstudie wurden weitere Patienten offen acht Wochen akut mit Haloperidol behandelt und bei ausreichender Besserung randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Haloperidol oder Risperidon in der Langzeitstudie zugeteilt. In diesen Teil der Studie wurden Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, die in der Akutstudie erfolgreich behandelt wurden (CGI-I [Clinical Global Impression – Improvement] mit einem Score ≤ 3 , d. h. etwas besser, viel besser oder sehr viel besser) und die nicht mehr stationär behandelt werden mussten. Ausschlusskriterien waren unter anderen: geistige Behinderung, ernsthafte körperliche Erkrankung, Schwangerschaft.

Ziel der Studie war die Untersuchung der prophylaktischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit von niedrig dosiertem Haloperidol im Vergleich zu Risperidon bei Patienten mit der ersten Episode.

ridon bei Patienten mit der ersten Episode.

Primärer Messparameter war ein Rückfall. Er war definiert als Anstieg des Positivscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) um > 10 Punkte, CGI-I Score ≥ 6 (viel schlechter, sehr viel schlechter) sowie eine Abnahme des Global-Assessment-of-Functioning-(GAF-)Scores um > 20 Punkte zwischen zwei Arztbesuchen (die Visiten wurden in 14-tägigem Abstand durchgeführt).

Da während der Studie kein Rückfall nach dieser Definition auftrat, wurden post hoc andere Messparameter formuliert, wie die „deutliche klinische Verschlechterung“. Sie war eingetreten, wenn einer der drei Rückfallparameter erfüllt war oder auch bei einem Anstieg des PANSS-Positivscores um ≥ 7 Punkte verbunden mit der Abnahme des GAF-Scores um ≥ 15 Punkte.

Sekundäre Messparameter waren unter anderen: vorzeitiger Abbruch, unerwünschte Wirkungen oder Veränderungen in der Psychopathologie.

Nach Ende der Akutstudie wurden 158 Patienten in die Langzeitstudie eingeschlossen. Von ihnen kamen 151 in die ITT-Analyse (Haloperidol: $n=74$; Risperidon: $n=77$). Die mittlere Dosis lag in der Langzeitphase bei 3,6 mg/d Haloperidol und 3,9 mg/d Risperidon. Ein Rückfall trat nicht auf. Eine deutliche klinische Verschlechterung zeigte sich bei 8,1% der Haloperidol- und 9,1% der Risperidon-Patienten ($p > 0,05$). Auch die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Verschlechterung (Haloperidol 40,5 Wochen; Risperidon 38,8 Wochen) war unter beiden Behandlungen nicht signifikant verschieden.

Die Abbruchraten (Haloperidol 67,6%; Risperidon 68,8%) sowie die Zeit bis zum Abbruch waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Wirkungen war unter Haloperidol (23,0%) nicht signifikant höher als unter Risperidon (18,2%). EPMS waren unter Haloperidol häufiger ein Grund abzubrechen (9,5%) als unter Risperidon (5,2%). Dagegen brachen signifikant mehr Risperidon- (15,6%) als Haloperidol-Patienten (4,1%) die Behandlung wegen unzureichender Wirkung vorzeitig ab.

Die Auswertung der Nebenwirkungen erbrachte ein (nicht signifikant) häufigeres Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome unter Haloperidol. Auch tardive Dyskinesie trat unter Haloperidol häufiger auf als unter Risperidon. Die Unterschiede waren bei den Patienten signifikant, die in der Langzeitstudie mit derselben Substanz wie in der Akutstudie behandelt worden waren (ohne die Patienten, die offen Haloperidol erhalten hatten).

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Rückfallprophylaxe mit Risperidon nicht wirksamer ist als mit niedrig dosiertem Haloperidol, sehen aber ein höheres Risiko für EPMS und tardive Dyskinesie auch unter niedrig dosiertem Haloperidol. Angesichts der hohen Abbruchrate empfehlen sie Konzepte und Materialien, die dazu beitragen, die Behandlungswilligkeit und Compliance der Patienten zu verbessern.

Kommentar

Nach Aussage der Autoren traten in der Studie keine Unterschiede zwischen Risperidon und niedrig dosiertem Haloperidol auf.

Das trifft sicher ohne Einschränkungen für die antipsychotische Wirksamkeit zu und darin stimmen die hier erhobenen Befunde auch mit denen der von den Autoren zitierten vier Referenzstudien im Prinzip überein. Mögliche Unterschiede im Auftreten motorischer Nebenwirkungen könnte die vorliegende Stu-

die aber nur abgeschwächt gezeigt haben, da in der Langzeitstudie Patienten einer Risperidon-Behandlung zugeteilt wurden, die in der Akutphase mit Haloperidol behandelt worden waren. Dafür spricht, dass unter Risperidon tardive Dyskinesie nur bei Patienten auftrat, die mit Haloperidol vorbehandelt worden waren. Bei der Auswertung aller Patienten waren Unterschiede nicht mehr signifikant. Die Referenzstudien zeigen durchgängig ein signifikant höheres Auftreten motorischer Symptome auch bei niedrig dosiertem Haloperidol im Vergleich zu Zweitgenerationsantipsychotika.

Quelle

Gaebel W, et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.

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

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Inn-Salzach-Klinikum des Bezirks Oberbayern, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich), Dr. Annemarie Musch, Dr. Tanja Liebing, Dr. Tanja Saubele, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt

Tel. (022 35) 7707 54, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 16 vom 1.10.2008

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Einzelheft € 19,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,60; Ausland € 21,90). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte.

Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart