

siko für eine Fibrose, unter anderem der Herzklappen, und für Vergiftungen (Ergotismus) besteht.

Unterschiede bei den Ligandenbindungseigenschaften der 5-HT-Rezeptoren zwischen Menschen und Nagetieren verhindern eine Extrapolierung der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen und erschweren deshalb die Entwicklung selektiver 5-HT-Rezeptoragonisten

Die Forschungsergebnisse der zwei Arbeitsgruppen um Wang et al. und Wacker et al. könnten einen entscheidenden Beitrag leisten, um spezifische

Arzneistoffe zu entwickeln, die selektiv an den 5-HT_{1B}-Rezeptor binden oder nur einen bevorzugten Signalweg, beispielsweise die Bindung an G-Proteine, aktivieren. Dadurch könnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie eine Valvulopathie, die durch die Bindung an den 5-HT_{2B}-Rezeptor zustande kommen, in Zukunft ausgeschlossen werden.

Quellen

Wang C et al. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science* 2013;340:610–4.

Wacker D et al. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science* 2013;340:615–9.

Palczewski K, Kiser PD. Biochemistry. As good as chocolate. *Science* 2013;340:562–3.

Literatur

1. Roth, BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007;356:6–9.
2. Pressemitteilung der European Medicines Agency. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. EMA/385266/2013. 28. Juni 2013.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Schizophrenie

Strategien zur Reduktion des Rezidivrisikos

Rezidive zu vermeiden, ist eines der wichtigsten Ziele in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie. Obschon effektive atypische Antipsychotika zur Verfügung stehen, sind die Rezidivraten immer noch zu hoch. Der Hauptgrund dafür ist eine unzureichende Adhärenz, die zu Therapieunterbrechungen führt. Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung, psychoedukative Verfahren, die Einbeziehung der Angehörigen und der frühzeitige Einsatz langwirksamer injizierbarer Antipsychotika können dazu beitragen, die Therapiekontinuität zu sichern.

Mit jedem psychotischen Rezidiv verschlechtern sich die Chancen auf eine schnelle und vollständige Remission. Darüber hinaus gefährdet jede neue Episode die berufliche und soziale Integration der Patienten und erhöht die Belastung der Familienangehörigen [1]. Bereits nach der ersten Episode besteht ein hohes Rezidivrisiko. In einer Kohortenstudie entwickelte etwa jeder fünfte der 140 Patienten (20,7%) innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten schizophrenen Episode einen Rückfall; nach zwei Jahren stieg die Rückfallrate auf 40,7% und nach drei Jahren auf 65% [2]. Non-Adhärenz war der einzige signifikante Prädiktor für einen Rezidiv in der dreijährigen Beobachtungszeit (Hazard-Ratio [HR] 4,8; $p < 0,001$) [2].

Die prognostische Relevanz einer kontinuierlichen antipsychotischen Behandlung ist durch zahlreiche Studien klar belegt. Schon kurze Therapieunterbrechungen infolge von Non-Adhärenz

oder partieller Adhärenz haben prognostisch ungünstige Auswirkungen. Ein Absetzen der Neuroleptika für die Dauer von nur ein bis zehn Tagen verdoppelt das Risiko für eine Krankenhaus-einweisung (Odds-Ratio [OR] 1,98); eine 30-tägige Unterbrechung erhöht das Hospitalisierungsrisiko um das 4-Fache (OR 3,96) [3].

Mangelnde Krankheitseinsicht

Grundstein für den Aufbau einer guten Adhärenz ist die Krankheitseinsicht des Patienten. Eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung, die Einbeziehung von Angehörigen, Shared-Decision-Making und psychoedukative Maßnahmen können dazu beitragen, dem Patienten Krankheitseinsicht zu vermitteln und seine Therapieadhärenz zu unterstützen [1]. Im Fall der Schizophrenie stellt das Management der Non-Adhärenz den behandelnden Arzt vor eine besondere Herausforderung.

Denn die Ursachen für die mangelnde Compliance sind komplex und umfassen neben psychosozialen Aspekten und unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika auch neurobiologische Faktoren. Neuroimaging-Studien deuten darauf hin, dass Verluste an grauer Substanz in temporalen und parietalen Gehirnregionen von Schizophrenie-Patienten mit einer verminderten Krankheitseinsicht (Anosognosie) assoziiert sind [4].

Höhere Therapietreue durch Depot-Neuroleptika?

Im Zentrum aller Adhärenz-fördernden Maßnahmen stehen Psychoedukation, Angehörigenarbeit und eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung [1]. Auch der frühzeitige Einsatz von Depot-Neuroleptika der zweiten Generation kann eine sinnvolle Strategie zur Aufrechterhaltung der Therapiekontinuität darstellen. Mit einer NNT (Number needed to treat) von 4 bis 5 für die Rückfallprävention [5] ermöglichen langwirksame injizierbare Depot-Atypika eine hocheffektive Langzeittherapie (**Abb. 1**).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des in den USA zugelassenen Aripiprazol-Depots (400 mg i. m. einmal pro Monat) wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Langzeitstudie bei 710 Schizophrenie-Patienten mit einem Rückfall oder einer Symptomverschlechterung untersucht. Während der 52-wöchigen

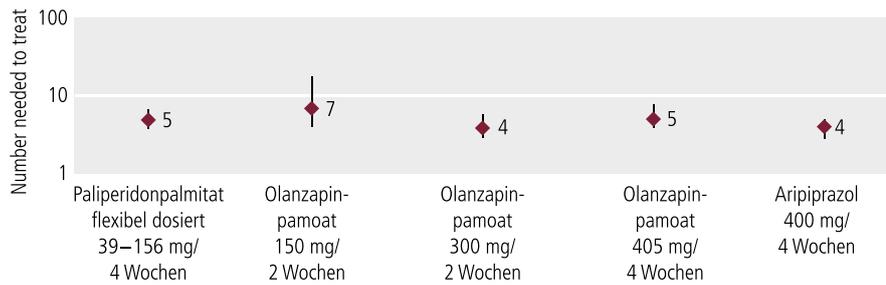


Abb. 1. Rückfallprävention mit langwirksamen injizierbaren Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich mit Olanzapin (45 mg/4 Wochen) [mod. nach 5]

doppelblinden Erhaltungsphase traten in der Verum-Gruppe signifikant weniger Rückfälle auf als in der Placebo-Gruppe (10,0 vs. 39,6%; HR 5,03; 95%-Konfidenzintervall 3,15–8,02); die Zeit bis zum Rückfall war verlängert ($p < 0,0001$) [6]. Entscheidend für den Nachweis eines therapeutischen Vorteils von Depot-Neuroleptika (einschließlich Aripiprazol) wäre aber der Vergleich gegen orale Darreichungsformen, der bisher nicht eindeutig erbracht ist [7].

Fazit

Um Rückfälle zu vermeiden, ist es sinnvoll, schon bei der ersten Episode

eine solide Basis für eine langfristige Adhärenz zu schaffen. Im Rahmen einer therapeutischen Allianz sollte der betroffene Patient ausführlich aufgeklärt und in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Psychoedukation, Angehörigenarbeit und der Einsatz von langwirksamen injizierbaren atypischen Antipsychotika können die Adhärenz und damit die Remissionsphase unterstützen.

Quellen

1. Prof. Dr. Fernando Cañas, Madrid, Spanien; Prof. Dr. Christoph Correll, Glen Oaks, USA; Prof. Dr. John M. Kane, Glen Oaks, USA; Satellitensymposium „Schizophrenia – long-term treatment and protecting what’s impor-

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

2. Caseiro O, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2012;46:1099–105.
3. Weiden PJ, et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886–91.
4. Cooke MA, et al. Neurological basis of poor insight in psychosis: a voxel-based MRI study. *Schizophr Res* 2008;103:40–51.
5. Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2013;13:767–83.
6. Kane JM, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617–24.
7. Kirson NY, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:568–75.

Bipolar-I-Störung

Lithium ist nur bei ausreichend hohen Plasmaspiegeln prophylaktisch wirksam

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit einer Bipolar-I-Störung, die sich unter einer offenen Behandlung mit Quetiapin stabilisiert hatten, doppelblind einer prophylaktischen Behandlung mit Quetiapin, Lithium oder Placebo zugeteilt. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Zeit bis zum Wiederauftreten einer bipolaren Episode (depressiv, manisch oder gemischt). Sowohl Quetiapin als auch Lithium waren signifikant wirksamer als Placebo. In einer Post-hoc-Analyse wurde daraufhin die Wirksamkeit von Lithium-Plasmaspiegeln von $< 0,6$ mmol/l und von $\geq 0,6$ bis $1,2$ mmol/l mit der von Placebo verglichen. Die Analyse zeigte, dass nur Lithiumspiegel zwischen $\geq 0,6$ bis $1,2$ mmol/l der Placebo-Behandlung überlegen waren, während sich die Wirksamkeit niedrigerer Spiegel nicht von Placebo unterschied.

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

Lithiumsalze sind seit langem zur Akutbehandlung bipolarer Episoden wie auch zur prophylaktischen Behandlung der bipolaren Störung zugelassen. Obwohl inzwischen weitere Substanzen

für die Prophylaxe zur Verfügung stehen, wird Lithium immer noch als eine Standardbehandlung gesehen. Ein Nachteil von Lithium ist seine relativ geringe therapeutische Breite. Ei-

nige Studien sprechen dafür, dass Patienten mit einem Plasmaspiegel von 0,4 bis 0,6 mmol/l weniger gut eingestellt sind als Patienten mit einem Spiegel zwischen 0,8 und 1,0 mmol/l [1]. Andererseits treten bereits bei Plasmaspiegeln ab etwa 1,5 mmol/l vermehrt Symptome einer Intoxikation auf. Die Autoren der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen [1] tendieren zu der Empfehlung, dass der Lithium-Spiegel möglichst über 0,6 mmol/l, aber nicht über 1,2 mmol/l liegen sollte. Hersteller empfehlen für die Prophylaxe einen Spiegel zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l [2].

In der vorliegenden Studie wurden 1226 Patienten mit Bipolar-I-Störung nach Stabilisierung verschiedenen Erhaltungstherapien randomisiert zugeordnet.

Von den 364 *Lithium-Patienten* erreichten 163 nicht den angestrebten Plasmaspiegel. Daher ergab sich die Gelegenheit, zwei Gruppen von Patienten

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

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