

kant verringert und die psychische Stabilität in der Gesamtbeurteilung besser. Auch erwies sich retardiertes Morphin als besser verträglich. Das betraf zum einen das starke Schwitzen, das viele Patienten unter Methadon gerade in Langzeitsubstitution als sehr störend erleben können. Zum anderen verlängert Morphin, anders als Methadon, nicht das QT-Intervall im EKG. Daher können Morphin-Präparate auch dann für die Substitution eingesetzt werden, wenn Komorbiditäten, beispielsweise psychische Erkrankungen, bereits mit QT-Zeit-verlängernden Arzneistoffen wie Citalopram oder Quetiapin behandelt werden. Zusätzlich berichteten viele Patienten, dass sie unter Morphin „schwingungsfähiger“ blieben als unter Methadon. Diese Vorteile haben Auswirkungen auf die Compliance und Haltequote der ehemals Abhängigen.

Eine Substitol®-Neueinstellung wird man am ehesten Patienten mit Unverträglichkeiten oder schlechter Compliance unter Methadon anbieten, versuchsweise auch den neu in die Substitutionsprogramme aufgenommenen Patienten.

Eine Umstellung von Methadon auf retardiertes Morphin verläuft – im Gegensatz zur Umstellung auf Buprenorphin – unproblematisch. Das Umstellungsverhältnis Methadon-Morphin liegt bei 1:(6–8). Bei Neueinstellung erhalten die Patienten 100 bis 200 mg. Treten Entzugssymptome auf, können nach sechs Stunden weitere 200 mg gegeben werden. Die typische Dosis einer Erhaltungstherapie liegt bei 500 bis 800 mg pro Tag, eine Toleranzentwicklung ist nicht zu erwarten [3].

Quelle

Dr. med. Dipl.-Chem. Konrad F. Cimander, Hannover, Prof. Dr. med. Christian Haasen, Hamburg; Launch-Presskonferenz „Substitol®: Ein neuer Weg in der Substitutionstherapie“, Hamburg, 24. März 2015, veranstaltet von Mundipharma GmbH.

Literatur

1. Beck T, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014;109:617–26.
2. Hämming R, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:275–81.
3. Substitol® Fachinformation, Stand Januar 2015.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Akute Agitiertheit

Sublinguales Asenapin führt schnell zum Abklingen der Erregung

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten Patienten mit akuter Agitiertheit, die in einer psychiatrischen Notfallstation um Hilfe baten, eine Einzeldosis sublinguales Asenapin oder Placebo, um zu untersuchen, ob Asenapin die Agitiertheit verringert. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndrome Scale–Excited (PANSS-EC) vom Einschluss bis zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. Nach zwei Stunden war der PANSS-EC-Score unter Asenapin im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert ($p < 0,001$). Bereits nach 15 Minuten war die Differenz zwischen Asenapin und Placebo signifikant ($p < 0,002$). Während des Untersuchungszeitraums gab es keine spontanen Berichte unerwünschter Wirkungen.



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

Agitiertheit tritt häufig bei psychotischen Erkrankungen auf, beispielsweise bei Schizophrenie, einer schizoaffektiven oder bipolaren Störung. Sie kann zu aggressivem Verhalten eskalieren und ist behandlungsbedürftig. Als medikamentöse Therapie empfiehlt die American Association for Emergency Psychiatry die Gabe von Antipsycho-

tika anstelle von Benzodiazepinen, da mit ihnen auch die Grunderkrankung behandelt wird. Wenn schnelle Besserung erreicht werden soll, besteht die aktuelle Behandlung in einer intramuskulären Injektion. Eine neue, nichtinvasive Alternative ist die sich im Mund auflösende 10-mg-Asenapin-Tablette. Asenapin ist ein atypisches Antipsy-

chotikum mit antagonistischer Aktivität an D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. In Europa ist Asenapin zur Behandlung manischer Episoden der Bipolar-I-Störung zugelassen [1], in den Vereinigten Staaten außerdem zur Behandlung der Schizophrenie. Sublinguales Asenapin wird über die orale Mukosa resorbiert und erreicht bereits nach 30 bis 90 Minuten maximale Blutspiegel. Ziel der vorliegenden Studie war, zu prüfen, ob sublinguales Asenapin die Agitiertheit innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme reduzieren kann. Die Studie wurde von April bis Dezember 2012 im St. Josephs Hospital Health Care Center in Syracuse, New York, durchgeführt.

Methoden

Unabhängig von der Diagnose wurden agitierte Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, die beim Comprehensive Psychiatric Emergency Program (CPEP), Syracuse, New York, USA, wegen der akuten psychiatrischen Krise um Hilfe baten. Die Schwere der Agitiertheit wurde mithilfe der PANSS-EC beurteilt, einer Subskala der PANSS mit den Items Erregung, innere Anspannung, Feindseligkeit, fehlende Koope-

rationsbereitschaft und geringe Impulskontrolle. Die Items werden mit 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem schwer) bewertet. Der Gesamtscore kann also im Bereich von 5 bis 35 liegen; Scores von ≥ 20 entsprechen klinisch einer schweren Agitiertheit. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Score von ≥ 14 , wobei wenigstens ein Item mit > 4 beurteilt sein musste.

Nach den psychiatrischen und körperlichen Eingangsuntersuchungen wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit 10 mg Asenapin oder Placebo zugeteilt (1:1). Die Medikation wurde sublingual verabreicht. Die Studienperiode betrug zwei Stunden. Während dieser Zeit war die Aufnahme von Getränken und Speisen nicht erlaubt. Benötigten Patienten in dieser Zeit zusätzliche Hilfe, wie weitere Arzneimittel oder physikalische Einschränkungen, so erhielten sie diese, wurden aber aus der Studie ausgeschlossen.

Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des PANSS-EC-Scores vom Einschluss bis zwei Stunden nach Einnahme des Studienmedikaments. Sekundäre Parameter waren unter anderem die Anteile der Responder nach PANSS-EC (mindestens 40%ige Reduktion des Einschluss-Scores) und nach Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I; sehr starke oder starke Verbesserung). Die Beurteilungen wurden nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten vorgenommen.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden spontane Berichte registriert und Vitalparameter gemessen. Die Beurteilung von Akathisie wurde mithilfe der Barnes Akathisia Scale (BAS) vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpopulation: Insgesamt wurden 120 Personen randomisiert (60 pro Gruppe). Von ihnen beendeten 55 der Asenapin-Gruppe und 39 der Placebo-Gruppe die Studie protokollgemäß. Unter Asenapin verlangten vier Patienten zusätzliche Maßnahmen, unter Placebo waren es 19, die aus diesem Grund die Studie beenden mussten. Bei den meisten Teilnehmern war Schizophrenie, ei-

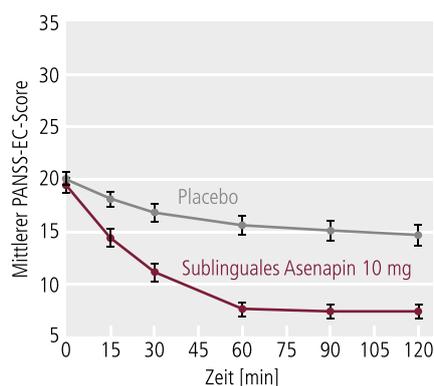


Abb. 1. Veränderung des mittleren Scores der Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC) vom Einschluss bis zwei Stunden nach Verabreichung einer sublingualen Asenapin (10 mg Asenapin oder Placebo); Differenz nach 15 Minuten: $p < 0,002$, zu allen späteren Beurteilungszeitpunkten: $p < 0,001$ [nach Pratts et al.]

ne bipolare Störung oder eine schizoaffektive Störung diagnostiziert worden.

Wirksamkeit: Bei Einschluss lag der mittlere PANSS-EC-Score in der Asenapin-Gruppe bei $19,4 \pm 0,66$ und bei $20,1 \pm 0,61$ in der Placebo-Gruppe. Nach zwei Stunden waren die Scores auf $7,4 \pm 0,65$ (Asenapin) und $14,7 \pm 0,98$ (Placebo) gesunken ($p < 0,001$). Die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen beiden Gruppen waren bereits nach 15 Minuten signifikant ($p < 0,002$; **Abb. 1**).

Der Anteil der Responder nach PANSS-EC (mehr als 40%ige Reduktion des Scores) betrug unter Asenapin 78% und unter Placebo 33% ($p < 0,0001$). Der Anteil der Responder nach CGI-I (Zustand stark verbessert oder sehr stark verbessert) war unter Asenapin wiederum 78% und unter Placebo 25% ($p < 0,0001$). Asenapin war bei allen Messparametern der Placebo-Behandlung signifikant überlegen.

Verträglichkeit: Es gab keine spontan berichteten unerwünschten Wirkungen. Allerdings wurde auch nicht gezielt nach häufigen Nebenwirkungen von Asenapin gefragt, wie nach oraler Hypästhesie oder Geschmacksstörungen. Die mittleren BAS-Scores zwei Stunden nach Verabreichung der Medikation waren $1,35 \pm 1,41$ („fragliche Akathisie“) für die Asenapin- und $2,0 \pm 2,26$

(„leichte Akathisie“) für die Placebo-Gruppe ($p = 0,061$).

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass sublinguales Asenapin eine patientenfreundliche, leicht anwendbare Option zur schnellen Reduktion der Agitiertheit ist.

Kommentar

Die Studienergebnisse sind eindeutig und sprechen für eine gute Wirksamkeit von Asenapin. Dabei wurden diese Ergebnisse nicht bei leichter oder mittelschwerer Agitiertheit gesehen, sondern in schweren Fällen mit einem mittleren PANSS-EC von 20. Die Autoren berechneten für Asenapin eine Number needed to treat (NNT) von 3 und verglichen diesen Wert in der Literatur mit solchen, die für andere Antipsychotika nach intramuskulärer Verabreichung in klinischen Studien mit agitierten Patienten gefunden wurden. Sie stellten fest, dass dieser Wert von keiner anderen Substanz übertroffen wurde. Leider differenziert die Studie die Wirksamkeit von Asenapin nicht nach der Diagnose. Der überwiegende Teil der Teilnehmer hatte eine psychotische Erkrankung. Ob sich die gute Wirksamkeit auch auf die Therapie von Agitiertheit übertragen lässt, die in einem anderen Zusammenhang auftritt, wie bei Angsterkrankungen oder Substanzmissbrauch, bleibt offen. Leider zeigt die Studie auch nicht, wie lange die Reduktion der Agitiertheit anhält und wann eventuell eine weitere Dosis gegeben werden muss.

Quelle

Pratts M, et al. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:61–8.

Literatur

1. Fachinformation Sycrest® 10 mg Sublingualtabletten, Februar 2013.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolftrathshausen