

Duloxetin und der Placebo-Gabe konnten über den gesamten Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede im CSFQ festgestellt werden. Bei Männern, nicht aber bei Frauen konnte zu diesem Zeitpunkt beim Vergleich der beiden Verum-Behandlungen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Duloxetin festgestellt werden ($p=0,019$).

In der anschließenden Verlängerungsphase zeigten Patienten, die Duloxetin einnahmen, zum Zeitpunkt 12 und 20 Wochen signifikant höhere CSFQ-Werte und damit eine signifikant bessere sexuelle Funktion als die Patienten der Escitalopram-Gruppe ($p\leq 0,05$). Zum Studienende nach acht Monaten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Im Fragebogen zur Lebensqualität (Q-LES-Q-SF) zeigten sich im Item „Zufriedenheit mit Sexualtrieb, Interesse und/oder Performance“ von Woche 12 bis Woche 28 signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Duloxetin und Escitalopram zugunsten von

Duloxetin ($p\leq 0,05$). Zum Studienende waren auch hier die Unterschiede nicht signifikant.

Bei den sexuellen Nebenwirkungen trat Anorgasmie signifikant häufiger bei Behandlung mit Duloxetin oder Escitalopram auf als bei Gabe von Placebo (4,8 % und 7,0 % vs. 0 %, $p<0,05$). Therapieabbrüche waren in beiden Verum-Gruppen vergleichbar häufig.

Fazit

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Duloxetin bei Patienten mit Major Depression nicht zu einer Verschlechterung der sexuellen Funktion führt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. In der initialen Behandlungsphase war eine Verbesserung der sexuellen Funktion erkennbar. Dagegen zeigte sich bei Gabe von Escitalopram eine signifikant schlechtere sexuelle Funktion gegenüber Placebo.

Eine abschließende Bewertung der Wirkung beider Arzneistoffe auf die

sexuelle Funktion der Patienten ist aber mit diesen Ergebnissen nicht möglich: Zum Studienende waren keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen erkennbar. Limitierend für die Auswertung der Ergebnisse der Verum-Behandlung im Vergleich zur Gabe von Placebo war die geringe Patientenzahl in der Placebo-Gruppe: Nach acht Wochen verblieben 100 Patienten (Duloxetin, $n=195$; Escitalopram, $n=216$) und nach acht Monaten 15 Patienten in der Placebo-Gruppe (Duloxetin, $n=105$; Escitalopram, $n=124$).

Quelle

Michael Thase, MD, Pittsburgh, Anita Clayton, MD, Charlottesville, Joel Raskin, MD, Indianapolis. Pressekonferenz „Duloxetine data vs SSRIs: Efficacy and sexual functioning“, veranstaltet von Lilly und Boehringer Ingelheim, anlässlich der 159. Jahrestagung der American Psychiatric Association, Toronto, 23. Mai 2006.

Clayton AH, et al. Sexual functioning in long-term treatment of MDD: duloxetine, escitalopram, and placebo. 159th American Psychiatric Association annual meeting, Toronto: Abstract NR199.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Atypische Antipsychotika

Paliperidon bei Schizophrenie

Für das atypische Antipsychotikum Paliperidon in einer verzögert freisetzen Formulierungen wurde die Zulassung in den USA und in der EU beantragt. Basis sind die Ergebnisse von drei klinischen Studien mit über 1600 Patienten.

Zur Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie ist eine langfristige neuroleptische Pharmakotherapie erforderlich. Gerade wegen der langfristigen Behandlungsbedürftigkeit und im Interesse der Patientencompliance sollte das gewählte Antipsychotikum möglichst gut verträglich sein. Es gibt Hinweise, dass das Risiko für *extrapyramidal-motorische Störungen* (EPS) mit den *Plasmaspitzenkonzentrationen* von Antipsychotika korreliert; ein wenig schwankender Plasmaspiegel sollte deshalb mit einem geringeren EPS-Risiko einhergehen. Das war ein Grund dafür, das atypische Antipsychotikum *Paliperidon* als *verzögert freisetzen Formulierungen* zu entwickeln (Pa-

liperidon ER [extended release]). Die langsame, gleichmäßige Wirkstofffreisetzung wird mit dem OROS[®] (Osmotic-controlled release oral-delivery system) erreicht. Dabei ist der Wirkstoff zusammen mit einem Quell-Kompartiment von einer semipermeablen Membran umgeben, die zwei Laser-gedrihte Poren enthält. Durch eindringendes Wasser wird der Wirkstoff gelöst und infolge der Ausdehnung des Quell-Kompartiments kontinuierlich durch die Poren freigesetzt.

Paliperidon

Paliperidon (Abb. 1) ist der aktive Metabolit von Risperidon (9-Hydroxyrispe-

ridon). Wie dieses hat es hohe Affinität zu Dopamin-D₂-Rezeptoren und Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren sowie Affinität zu alpha₁- und alpha₂-adrenergen Rezeptoren, bindet schwach an histaminerge und praktisch nicht an muscarinerge Rezeptoren.

Bei Verabreichung als OROS[®] wird der Plasmaspitzenkonzentration nach 22 bis 24 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 24 Stunden. Bei einmal täglicher Gabe besteht dementsprechend nach 4 bis 5 Tagen ein Steady State. Wegen der langsamen Anflutung ist keine einschleichende Dosierung erforderlich.

Paliperidon ist aufgrund der 9-Hydroxygruppe hydrophiler als Risperidon und

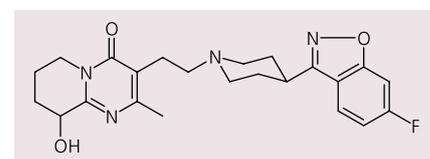


Abb. 1. Paliperidon

wird daher zu etwa 60% unverändert renal ausgeschieden. Der Rest wird zunächst metabolisiert, zum Beispiel durch Dehydrogenierung der 9-OH-Gruppe oder durch oxidative N-Desalkylierung. Nur knapp 4% der Substanz werden mithilfe von Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) hydroxyliert, und dies auch nur bei Personen mit hoher Aktivität der CYP2D6-Monooxygenasen („extensive metabolizer“). Pharmakokinetische Interaktionen mit CYP2D6-Hemmern sind daher nicht zu erwarten, anders als bei Risperidon, das hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird.

Paliperidon ER bei akuter Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Paliperidon ER bei einer akuten Schizophrenie-Episode wurde in drei 6-wöchigen multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien mit aktiver (10 mg/d Olanzapin) und Placebo-Kontrolle untersucht. Paliperidon ER wurde in folgenden Dosierungen eingesetzt (zusammen mit Placebo und Olanzapin jeweils in etwa gleich große Gruppen randomisiert):

- Studie 1: 6, 9 und 12 mg/d (n=630; Europa und Indien)
- Studie 2: 6 und 12 mg/d (n=444; USA)
- Studie 3: 3, 9 und 15 mg/d (Patienten der 15-mg-Gruppe erhielten in der ersten Woche 12 mg/d; n=618; 14 Länder weltweit)

Während der ersten 2 Wochen erfolgte die Behandlung verpflichtend stationär, mit drei Untersuchungsterminen. Danach fanden wöchentliche Evaluationen statt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des PANSS-Scores (Positive and negative syndrome scale). Im Anschluss an die 6-wöchige Doppelblindphase konnten die Patienten an einer einjährigen offenen Verlängerung teilnehmen. Die Patienten waren im Schnitt etwa 37 Jahre alt (in der US-Studie 41,6 Jahre) und demzufolge wohl schon seit längerer Zeit erkrankt. Zu Beginn der Indexepisode hatten sie einen durchschnittlichen PANSS-Wert von 93 bis 94 Punkten. Mit allen Paliperidon-Dosierungen kam es zu einem Rückgang des PANSS-Werts, der vom Placebo-Effekt bereits

Tab. 1. Ergebnisse der randomisierten Doppelblindstudien mit Paliperidon ER; ** p<0,01, * p<0,001 vs. Placebo (Intention-to-treat-Analyse; Olanzapin [OLZ] ging nicht in die statistischen Vergleiche zur Wirksamkeit ein, es diente lediglich zum Nachweis der Sensitivität der Studien) [Kane et al., Marder et al., Davidson et al.]**

	Placebo		Paliperidon ER				OLZ
			3 mg/d	6 mg/d	9 mg/d	12 mg/d	
Veränderung des PANSS-Gesamtscores							
Studie 1 (93,0–94,6)*	-4,1	-	-17,9***	-17,2***	-23,3***	-	-19,9
Studie 2 (92,3–94,9)	-8,0	-	-15,7**	-	-17,5***	-	-18,4
Studie 3 (91,6–93,9)	-2,8	-15,0***	-	-16,3***	-	-19,9***	-18,1
Ansprechrate (PANSS-Abnahme ≥ 30 %)							
Studie 1	30 %	-	56 %***	51 %***	61 %***	-	52 %
Studie 2	34 %	-	50 % ^a	-	51 % ^b	-	46 %
Studie 3	18 %	40 %***	-	46 %***	-	53 %***	52 %
Deutlich, schwer oder sehr schwer krank gemäß CGI-S (Baseline/Endpunkt)							
Studie 1	59,5 %/	-	62,6 %/	58,1 %/	64,4 %/	-	64,1 %/
	52,4 %	-	24,6 %	23,8 %	17,1 %	-	23,5 %
Studie 2	60,0 %/	-	57,6 %/	-	64,0 %/	-	70,5 %/
	44,7 %	-	26,1 %/	-	20,7 %	-	29,6 %
Studie 3	55,8 %/	53,7 %/	-	52,8 %/	-	56,6 %/	57,1 %/
	50,0 %	32,5 %	-	23,6 %	-	16,8 %	22,2 %

* Ausgangswerte (Bereich), ^a p=0,025, ^b p=0,012

ab dem vierten Tag (= erster Messzeitpunkt) statistisch signifikant verschieden war. Am Endpunkt war der PANSS-Wert in allen aktiv behandelten Gruppen deutlich gegenüber der Placebo-Gruppe gesunken (Tab. 1). Dies war auch bei den einzelnen Symptomgruppen der PANSS nachweisbar (Positivsymptome, Negativsymptome, Denkstörungen, unkontrollierte Feindseligkeit/Erregung, Angst/Depression). Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung war nicht erkennbar. In allen Dosierungen war auch die Ansprechrate (PANSS-Abnahme um ≥30%) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Tab. 1).

Der Anteil der Patienten, die gemäß CGI-S (Clinical global impression – severity) deutlich, schwer oder sehr schwer krank waren, wurde durch alle aktiven Therapien deutlich reduziert (Tab. 1).

Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Personal and Social Performance Scale (PSP) als Ausdruck des sozialen Funktionsniveaus des Patienten erhoben (siehe Psychopharmakotherapie 2006;13:126–6). Hier kam es in allen Paliperidon-Gruppen, ohne Dosisbezug, zu einer Besserung um durchschnittlich 7 bis 12 Punkte, was in den meisten Fällen dem Wechsel in

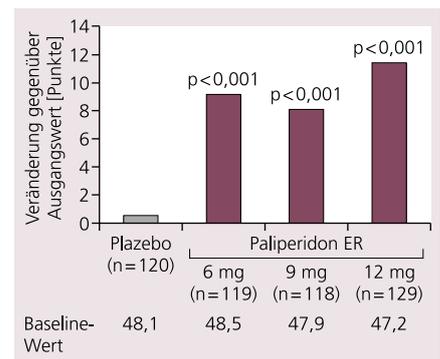


Abb. 2. Verbesserung des sozialen und persönlichen Funktionsniveaus (PSP-Score) unter der Behandlung mit Paliperidon ER – Beispiel Studie 1 [Kane et al.] (Intention-to-treat-Analyse, last observation carried forward)

die nächstbessere Kategorie entspricht (Abb. 2).

Die Abbruchrate war vor allem in der US-amerikanischen Studie hoch, nur 46 bzw. 48% der Patienten in den Paliperidon-Gruppen und 34% aus der Placebo-Gruppe beendeten die Studie protokollgemäß (Olanzapin 45%). In den beiden anderen Studien blieben von den Paliperidon-behandelten Patienten 65 bis 78% (Studie 1) beziehungsweise 55 bis 71% (Studie 3) bis zum Ende der 6-wöchigen Doppelblindphase dabei, von den Placebo-behandelten Patienten 46% bzw. 38%. Häufigster Abbruchgrund

und verantwortlich für den Unterschied zwischen Placebo- und aktiv behandelten Gruppen war eine unzureichende Wirkung.

Schlafstörungen wurden in allen Gruppen (inkl. Placebo) etwa gleich häufig beklagt, *Somnolenz* trat am häufigsten bei Olanzapin-Behandlung auf. In den Paliperidon-Gruppen wurde häufiger als in den Placebo-Gruppen über *Kopfschmerzen* und über *Tachykardie* geklagt. *Extrapyramidale Störungen* und *Hyperkinesie* traten hier mit einer gewissen Dosisabhängigkeit bei bis zu 10% bzw. 11% der Patienten auf, in den Placebo- und Olanzapin-Gruppen bei 1 bis 4%. Sie waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Verschiedene Skalen zur Bewertung extrapyramidal-motorischer Störungen (AIMS, SAS, BARS) ergaben in den meisten Fällen keinen Unterschied zwischen Paliperidon und Placebo. Mit dem *Prolactin-Anstieg* assoziierte Nebenwirkungen traten mit geringer Inzidenz (n=1 bis 2) in allen Gruppen auf, lediglich in der 15-mg-Paliperidon-Gruppe gab es 4 Fälle. In allen Paliperidon-Gruppen kam es zu einer leichten, dosisabhängigen *Gewichtszunahme*, die aber geringer ausfiel als bei Olanzapin-Behandlung.

Sie betrug in Studie 1 0,2 bis 0,5 kg (Olanzapin 1,3 kg), in Studie 2 1,0 bzw. 2,0 kg (2,7 kg) und in Studie 3 0,6 bis 1,9 kg (2,2 kg).

Nach Abwägung der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit wird derzeit eine Einstiegsdosis von 6 mg/d Paliperidon ER empfohlen.

Zulassung beantragt

Die Zulassung zur Therapie bei Schizophrenie wurde im November 2005 in den USA und im Mai 2006, nach Vorlage der Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie, in der EU beantragt. Kürzlich wurde mitgeteilt, dass Paliperidon in den USA nach Vorlage weiterer Daten zulassungsfähig ist.

Eine *Depotformulierung* von Paliperidon ist ebenfalls in der Erprobung. Die Hydroxylgruppe an Position 9 eröffnet die Möglichkeit, das Molekül mit einer Fettsäure zu verestern – bei konventionellen Antipsychotika ist dieses Verfahren seit langem gebräuchlich (z. B. Haloperidoldecanoat), bei den bisherigen atypischen Antipsychotika war es aber mangels geeigneter funktioneller Gruppen nicht möglich. In einer laufenden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wird Paliperidon als Palmitat in den Do-

sierungen 50, 100 oder 150 mg zu vier Zeitpunkten (Tag 1, 8, 36 und 64) intramuskulär verabreicht.

Quellen

Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg, Dr. Andreas Schreiner, Neuss, Workshop „Outcomeparameter in der Schizophrenietherapie: Sind sie noch zeitgemäß?“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH, Bergisch Gladbach, 28. und 29. März 2006.

Poster beim Winter Workshop on Schizophrenia, Davos (Schweiz), 5. bis 11. Februar 2006:

Davidson M, et al. Efficacy, safety and effect on functioning of paliperidone extended-release tablets in schizophrenia: an international 6-week placebo-controlled study. (Poster 17)

Kane J, et al. Treatment of schizophrenia using oral paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 44)

Marder S, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 51)

A study to evaluate the effectiveness and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in treating subjects with schizophrenia. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00210548>

FDA issues approvable letter for paliperidone ER for the treatment of schizophrenia. Pressemitteilung vom 29. September 2006. <http://www.janssen.com>

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Schizophrenie

Mit atypischen Neuroleptika Emotionen (wieder)erwecken

Die Prognose von Schizophreniepatienten hängt auch davon ab, wie gut sie in ein soziales Gefüge eingebunden sind. Das krankheitstypische – und durch die Therapie mit konventionellen Neuroleptika noch forcierte – Defizit, Emotionen zu erkennen und zu zeigen, vermindert jedoch ihre Fähigkeit, Bindungen einzugehen und zu halten.

Den überwiegenden Teil der Entscheidungen trifft der Mensch emotional und intuitiv – nicht durch Kognition. Das allein grenzt ihn jedoch noch nicht vom Tier ab. Was dagegen die beiden Spezies unterscheidet, ist die Vielfalt an Emotionen. Je differenzierter jemand Emotionen selbst leben, bei anderen erkennen und kommunikel machen kann, desto eher gelingt es ihm, Beziehungen her-

zustellen und ein zufriedenes Leben in einer komplexen Gesellschaft zu führen. Das bedeutet auf der anderen Seite, dass bereits geringe Veränderungen der Emotionalität massive Einbußen bei der Fähigkeit, Bindungen einzugehen, zu halten und sich sozial aufgehoben zu fühlen, nach sich ziehen können.

Schizophreniekranken haben erhebliche Probleme bei der Wahrnehmung von

Emotionen – und zwar ganz spezifisch bei der Interpretation der *Gesichtsmimik*. Die kognitive Fähigkeit, Emotionen zu erkennen, beispielsweise im gesprochenen Wort, ist dagegen nicht gestört. Ebenfalls ein Manko besteht beim *Zeigen von Emotionen*. Die Hypomimie betrifft stärker positive (Freude) als negative Stimuli (Trauer). Als hirnorganische Korrelate wurde mit Hilfe der funktionellen Bildgebung eine verminderte Aktivierbarkeit emotionsrelevanter limbischer und paralimbischer Strukturen inklusive des ventralen Striatums nachgewiesen.

Weil zum einen die emotionale „Starre“ nicht selten in die Isolation und Ausgrenzung aus Lebensgemeinschaften mündet und zum anderen gerade bei schizophrenen Patienten die Einbindung in ein soziales Gefüge ganz wesentlich Verlauf und Rückfallgefährdung mit-