

Abb. 1. Schizophreniepatienten, die in der STAR-Studie bei der letzten Kontrolluntersuchung für die einzelnen IAQ-Items eine leicht bis starke Verbesserung angaben; Standardtherapie = Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon [nach Kerwin et al.]

dazu Risperidon ausschleichend abgesetzt wurde. Beide Verfahren erwiesen sich als gleichermaßen wirksam, sicher

und verträglich, wie sich an der nahezu identisch niedrigen Rate von vorzeitigen Therapieabbrüchen innerhalb des

### Neues Antipsychotikum in der Entwicklung

## Asenapin zur Akutbehandlung der Schizophrenie

Asenapin wird gegenwärtig zur Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Störung entwickelt. In einer herstellergesponserten doppelblinden Plazebo- und Risperidon-kontrollierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanz bei Patienten mit einer akuten Exazerbation einer Schizophrenie untersucht. Im Vergleich zu Plazebo war Asenapin signifikant wirksam in der Reduktion des PANSS-Gesamtscores (PANSS = Positive and negative syndrome scale) und der PANSS-Untergruppenscores.

Im Vergleich zu den älteren ermöglichen die neueren (atypischen) Antipsychotika eine verträglichere Behandlung der Schizophrenie. Insbesondere die Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störungen (EPS) ist unter ihnen geringer als unter den älteren Substanzen. Aber auch die neuen Substanzen können beeinträchtigende Nebenwirkungen haben, wie beispielsweise Gewichtszunahme, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie. Es besteht also weiterhin ein Bedarf an einer verträglicheren Therapie. Asenapin (Abb. 1) blockiert wie andere neue Antipsychotika verschiedene Dopamin- und Serotoninrezeptoren, hat jedoch eine höhere Affinität zu Serotoninrezeptoren (mit Ausnahme zu 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren) als andere Atypika und hat im Unterschied

zu Olanzapin kaum anticholinerge Wirkung. In der dreiarmligen Studie wurden 180 Patienten mit einer akuten Episode einer Schizophrenie behandelt (Asenapin: 59; Plazebo: 62; Risperidon: 59). Die Behandlung erfolgte in den ersten drei Wochen stationär, in den folgenden drei Wochen ambulant, wenn die Besserung ausreichend war. Einschlusskriterien waren die DSM-IV-Diagnose einer Schizophrenie, ein CGI-

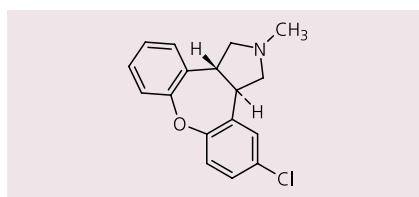


Abb. 1. Asenapin

Beobachtungszeitraums von 16 Wochen ablesen lässt.

### Quellen

Prof. Dr. med. Christoph Correll, Glen Oaks/USA, Dr. med. Gerhard Roth, Ostfildern, Satellitensymposium „Frühzeitig langfristig denken: Prävention, Behandlung und Prophylaxe in der Schizophrenietherapie“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb anlässlich des DGPPN-Kongress 2007, Berlin, 23. November 2007.  
 Agelink MW, et al. Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. Dtsch Arztebl 2006;103: A2802–8.  
 Kerwin R, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study. Eur Psychiatry 2007;22:433–43.

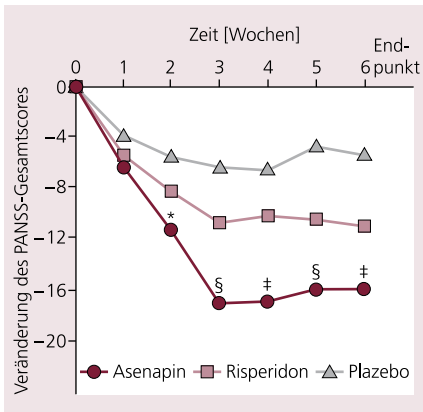
Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

S-Score (CGI-S = Clinical global impression – severity) von  $\geq 4$  (wenigstens mäßig krank) und ein PANSS-Score von  $\geq 60$ . Zudem mussten wenigstens zwei Items der PANSS-Positivsymptome mit  $\geq 4$  und schlechter (wenigstens mäßig ausgeprägt) beurteilt sein.

Die Studienmedikation wurde in einem Double-Dummy-Design zweimal täglich eingenommen. Sublinguales Asenapin wurde innerhalb von fünf Tagen auf eine Dosis von 5 mg/d titriert, die bis zum Ende der Studie (Tag 42) beibehalten wurde. Risperidon wurde innerhalb von drei Tagen auf eine Tagesdosis von 3 mg titriert, die bis zum Studienende fortgeführt wurde.

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Asenapin im Vergleich zu Plazebo. Risperidon wurde zur Validierung des Studiendesigns gegeben.

Primärer Zielparameter war die mittlere Änderung des PANSS-Gesamtscores vom Einschluss bis zum Endpunkt. Sekundäre Parameter waren die Änderungen im CGI-S-Score und in den drei PANSS-Untergruppenscores (Positiv- und Negativsymptome sowie allgemeine Symptome). Die Untersuchungen fanden in wöchentlichen Abständen statt.



**Abb. 2. Änderung im PANSS-Gesamtscore vom Einschluss bis zum Endpunkt. PANSS-Gesamtscores bei Einschluss: Asenapin 96,5, Risperidon 92,2, Placebo 92,4. Statistischer Vergleich Asenapin versus Placebo: \*  $p < 0,05$ , †  $p \leq 0,005$ , §  $p = 0,001$**

Von den eingangs behandelten Patienten (ITT-Population) beendeten 54 % der mit Asenapin, 58 % der mit Risperidon und 66 % der mit Placebo behandelten Patienten die Studie vorzeitig.

Die Abnahme des PANSS-Gesamtscores war unter Asenapin signifikant größer (-15,9) als unter Placebo (-5,3). Die überlegene Wirksamkeit von Asenapin war ab Woche 2 erkennbar (Abb. 2). Unter Risperidon nahm der Gesamtscore ebenfalls ab. Verglichen mit Placebo war die Abnahme jedoch nicht signifikant.

Bei den sekundären Endpunkten (CGI-S-Score, PANSS-Untergruppen) änderten sich die Scores unter Asenapin

ebenfalls signifikant stärker als unter Placebo. Unter Risperidon änderten sich nur der CGI-S- und der PANSS-Positivsymptome-Score signifikant.

Im Auftreten unerwünschter Wirkungen unterschieden sich die Behandlungen wenig (Asenapin: 83 % der Patienten; Placebo: 79 %; Risperidon: 90 %).

Das Auftreten von EPS, wie Muskelhypertonie und Hyperkinesie, und von Gewichtszunahme lag unter Asenapin auf Placebo-Niveau und war tendenziell erhöht unter Risperidon. Die mittlere Gewichtszunahme unter Asenapin betrug 0,47 kg, unter Risperidon 1,6 kg. Die Autoren folgern aus den Studienergebnissen, dass Asenapin in der Dosis von 5 mg/d wirksam und verträglich war. Die Substanz könne – aufgrund der signifikanten Reduktion des PANSS-Negativsymptom-Scores – insbesondere bei Patienten mit Negativsymptomen eine sinnvolle Option sein.

**Kommentar**

Es handelt sich hier um die erste internationale Publikation einer klinischen Studie mit Asenapin. In dieser Studie waren 5 mg/d Asenapin eine wirksame Therapie auch in der Reduktion der Negativsymptome. Allerdings lassen die kurzzeitigen Effekte nicht auf die Langzeitwirksamkeit bei diesen Symptomen schließen. Bemerkenswert ist die gute Verträglichkeit der 5-mg-Dosis.

Insbesondere das geringe Auftreten von EPS und Gewichtszunahme lässt auf Fortschritte im Vergleich zu anderen Atypika hoffen.

Begrenzt wird die Aussagefähigkeit der Studie durch die (auch in anderen Schizophrenie-Studien aufgetretene) hohe Abbruchrate. Nur 27 Asenapin-, 21 Placebo- und 25 Risperidon-Patienten beendeten die Studie.

Obwohl kein Vergleich der Wirksamkeit zwischen Asenapin und Risperidon geplant war, gehen die Autoren ausführlich auf die geringere Wirksamkeit von Risperidon ein und sie diskutieren dabei auch über die in dieser Studie eingesetzte Risperidon-Dosis von nur 3 mg/d. Der Hersteller von Risperidon empfiehlt als optimale Dosis 6 mg/d. Auch wenn die Autoren meinen, dass die Patienten in der Studie nicht unterdosiert behandelt wurden, sollte die Studie nicht als Vergleich von Asenapin mit Risperidon interpretiert werden.

**Quelle**

Potkin SG, et al. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. J Clin Psychiatry 2007;68:1492–500.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfartshausen

**Parkinson-Patienten**

**Fußödeme unter Pramipexol**

**16 % von Patienten, die aufgrund einer Parkinson-Erkrankung mit Pramipexol behandelt wurden, entwickelten ein Fußödem, so das Ergebnis einer retrospektiven Auswertung. Prädisponierende Faktoren waren unter anderem koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus.**

Dopaminagonisten werden seit längerem als additive Therapie bei Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt und erhalten zunehmend ihren Stellenwert auch in der initialen Monotherapie dieser Erkrankung. Ein Vertreter der Wirkstoffgruppe ist Pramipexol (Sifrol®). Die Substanz ver-

fügt über eine hohe Aktivität an D<sub>2</sub>-Dopamin-Rezeptoren mit noch höherer Affinität zu D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Halluzinationen und Somnolenz. Ödeme an den Füßen wurden in ersten Sicherheitsanalysen noch nicht registriert, doch mehr in der letzten Zeit Hinweise aus

anekdotischen Berichten und aus klinischen Studien, dass diese Nebenwirkung mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 5 und 22,5 % relativ häufig auftritt. Die mit den Fußödem verbundenen Morbidität wirkt dem Gewinn an Lebensqualität, der aus der Reduktion der motorischen Komplikationen resultiert, entgegen. In einer retrospektiven Untersuchung sollten Häufigkeit und begünstigende Komorbiditäten für die Nebenwirkung Fußödem nachgewiesen werden.

**Material und Methoden**

Basis für die Studie waren die Krankenakten aller zwischen 2002 und 2004 an