

Rückfallprophylaxe besser wirksam als orale nicht verzögernd freisetzende Formen (RR: 0,31 vs. 0,46;  $p=0,03$ ), wobei mit Depotformen von Haloperidol und Fluphenazin die stärkste Risikoreduktion beobachtet wurde. In der Gesamtheit ergaben sich keine Unterschiede in der Effektivität alter und neuer Antipsychotika, das Nebenwirkungsspektrum unterschied sich jedoch wie zu erwarten: Ältere Substanzen verursachten häufiger Bewegungsstörungen, neuere häufiger Gewichtszunahmen.

#### Diskussion

Die Ergebnisse zeigen signifikant die Wirksamkeit der medikamentösen Rückfallprophylaxe nach einer psychotischen Episode unabhängig von der

Häufigkeit bisheriger Episoden. Dennoch bleiben Fragen offen: In den Studien wurden die Patienten maximal zwei Jahre nachbeobachtet, wobei bereits in diesem Zeitraum eine nachlassende Wirkung beobachtet wurde. Schizophrenie ist aber in der Regel eine lebenslange Erkrankung. Der guten Effektivität stehen zudem Fragen zur Langzeitverträglichkeit der Antipsychotika gegenüber, dabei sollte nicht nur an Bewegungsstörungen und Gewichtszunahme gedacht werden, sondern auch an kognitive Veränderungen und Antriebslosigkeit, die die Teilnahme am sozialen Leben beeinträchtigen können, wie in einem begleitenden Kommentar in der gleichen Ausgabe des „Lancet“ betont wird [2]. Zudem sei unbekannt, ob die Patienten die akti-

ve oder die Plazebo-Therapie bevorzugen. Nichtpharmakologische Therapieformen sollten weiterhin berücksichtigt werden. Studien zur nichtpharmakologischen Therapie kämen vergleichsweise zu kurz, weil keine Mittel für den hohen Aufwand, den sie bedeuten würden, zur Verfügung stehen, so der Autor des begleitenden Kommentars.

#### Quellen

1. Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
2. Van Os J, et al. Antipsychotic drugs for prevention of relapse. *Lancet* 2012;379:2030–1.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Schizophrenie

### Lurasidon wirksam in der Akutbehandlung

**In einer 6-wöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer akuten Schizophrenie randomisiert Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag), Olanzapin (15 mg/Tag) oder Plazebo. Nach sechs Wochen hatten sich unter der Behandlung mit beiden Dosen von Lurasidon und mit Olanzapin der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), die Scores der Subskalen der PANSS sowie der Score des klinischen Gesamteindrucks, Teil „Schweregrad der Erkrankung“ (Clinical global impression – severity of illness, CGI-S), signifikant stärker gebessert als unter Plazebo. Die Lurasidon-Dosis von 120 mg/Tag war nicht wirksamer als die von 40 mg/Tag, führte jedoch zu einem häufigeren Auftreten von Akathisie. Die Änderungen des PANSS-Gesamtscores und des CGI-S-Scores unter Lurasidon und Olanzapin unterschieden sich nicht signifikant.**

Der Wirkstoff Lurasidon gehört zu den sogenannten atypischen Antipsychotika. Charakteristisch für diese Substanzen ist, dass sie potentere Serotonin-5-HT<sub>2</sub>- als Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten sind. In Rezeptorstudien war auch Lurasidon ein potenter Antagonist des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors mit einer Inhibitionskonstante ( $K_i$ ) von 0,47 und ein schwächerer Antagonist des D<sub>2</sub>-Rezeptors ( $K_i$  0,99). Die Affinität für den 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptor ( $K_i$  0,49) ist nahezu ebenso hoch wie für den 5-HT<sub>2A</sub>-Re-

zeptor, die Bindung an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor dagegen deutlich schwächer ( $K_i$  6,4).

Lurasidon wurde im November 2010 in den USA zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen (Latuda®). Bei der vorliegenden 6-wöchigen Doppelblindstudie handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit dem primären Ziel, die Wirksamkeit zweier Dosen von Lurasidon (40 und 120 mg/Tag) im Vergleich mit Plazebo zu untersuchen. Die Studie wurde von Januar 2008 bis Juni 2009

von 52 Zentren in Kolumbien, Litauen, Asien (Indien, Philippinen) und den USA durchgeführt.

#### Studiendesign

Eingeschlossen wurden stationäre männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit der Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV. Die Erkrankung musste seit mindestens einem Jahr bestehen und die Dauer des Klinikaufenthalts wegen der akuten Exazerbation durfte nicht länger als zwei Wochen sein. Weitere Einschlusskriterien waren: ein CGI-S-Score von  $\geq 4$  (mäßig krank und schwerer) und ein PANSS-Gesamtscore von  $\geq 80$ , wobei wenigstens zwei der folgenden Items einen Score von  $\geq 4$  haben mussten: Wahnvorstellungen, formale Denkstörung, Halluzination, ungewöhnliche Denkinhalte und Misstrauen/Verfolgungswahn.

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert einem der vier Behandlungsarme zugewiesen: 40 mg/Tag Lurasidon, 120 mg/Tag Lurasidon, 15 mg/Tag Olanzapin und Plazebo. Der Olanzapin-Arm wurde zur Überprüfung der Testempfindlichkeit einbezogen. Die Patienten der beiden Lurasidon-Arme erhielten zu Behandlungsbe-

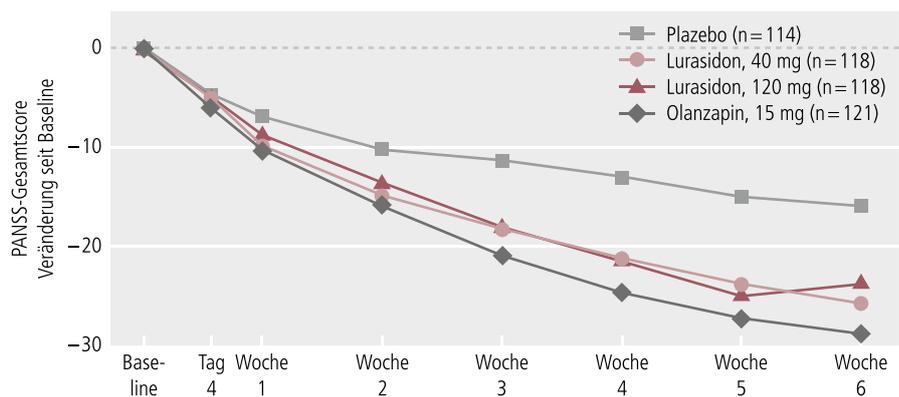
ginn die Zieldosis (40 bzw. 120 mg/Tag); Olanzapin wurde an den Tagen 1 bis 7 mit 10 mg/Tag dosiert, danach mit 15 mg/Tag. Die Studienmedikation wurde einmal täglich (mit dem Frühstück) eingenommen. Eine begrenzte Einnahme von Benzodiazepinen gegen schwere Angst, Agitiertheit oder Schlaflosigkeit war möglich. Nach drei Wochen der Behandlung wurde erwogen, Patienten mit einem CGI-S-Score von  $\leq 3$  nach Hause zu entlassen.

Die Wirksamkeit wurde mithilfe des PANSS-Gesamtscores und der Scores der Subskalen (Positivskala, Negativskala, psychopathologische Globalskala), der CGI-S-Skala und der Montgomery-Åsberg-Depressionskala (MADRS) beurteilt. Primärer Wirksamkeitsparameter war die mittlere Änderung des PANSS-Scores vom Einschluss bis Woche 6 der Behandlung. Extrapyramidal-motorische Symptome wurden eingestuft mit der Simpson-Angus Extrapyramidal Side Effect Scale, der Barnes Akathisia Scale und der Abnormal Involuntary Movement Scale. Zur Kontrolle der Sicherheit wurden Vitalparameter gemessen, verschiedene Laborparameter untersucht und die unerwünschten Ereignisse registriert.

**Ergebnisse**

**Patienten.** Von den 781 gescreenten Patienten konnten 478 randomisiert der 6-wöchigen Behandlung zugewiesen werden (Lurasidon 40 mg: n=120; Lurasidon 120 mg: n=119; Olanzapin: n=123; Placebo: n=116). Der PANSS-Gesamtscore lag bei Randomisierung zwischen 95,8 (Placebo) und 97,9 Punkten (Lurasidon 120 mg; Olanzapin: 96,3; Lurasidon 40 mg: 96,6). Der Anteil der Patienten, der die Studie protokollgemäß nach sechs Behandlungswochen beendete, war in der Lurasidon-40-mg-Gruppe etwa ebenso hoch (64,2%) wie in der Placebo-Gruppe (61,2%). In der Olanzapin-Gruppe lag dieser Anteil bei 68,3% und in der Lurasidon-120-mg-Gruppe bei 55,5%.

**Wirksamkeit.** Die Änderung im PANSS-Gesamtscore vom Einschluss bis Woche 6 war unter Lurasidon 40 mg (-25,7; p=0,002) und 120 mg (-23,6;



**Abb. 1.** Änderung des mittleren PANSS-Gesamtscores vom Einschluss bis zum Studienende. Signifikanzen im Vergleich zu Placebo nach Woche 6: Olanzapin: p<0,001, Lurasidon 40 mg: p<0,001, Lurasidon 120 mg: p=0,011 (ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bestand für Olanzapin und Lurasidon 40 mg ab Woche 1, für Lurasidon 120 mg ab Woche 3).

p=0,022) signifikant größer als unter Placebo (-16,0). Auch unter der Olanzapin-Behandlung waren die Änderungen signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (-28,7; p=0,001) – eine Bestätigung der Empfindlichkeit des Testdesigns (Abb. 1). Bereits nach einer Woche waren die Lurasidon-40-mg- und die Olanzapin-Gruppe signifikant von Placebo verschieden (p=0,022 bzw. p=0,008) und ab Woche 3 war dies auch die Lurasidon-120-mg-Gruppe (p=0,004).

Sowohl beide Lurasidon-Dosen als auch Olanzapin verbesserten die Scores der drei PANSS-Subskalen gegenüber Placebo signifikant. Die Änderung des CGI-S-Scores war unter Lurasidon 40 mg (-1,5; p=0,011) und Lurasidon 120 mg (-1,4; p=0,040) signifikant größer als unter Placebo. Auch in der Olanzapin-Gruppe waren die Änderungen signifikant (-1,5; p<0,001). Ein Vergleich der PANSS-Gesamtscores und der CGI-S-Scores der drei aktiven Therapien nach Woche 6 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Verbesserungen im MADRS waren unter beiden Lurasidon-Dosen sta-

tistisch nicht vom Placebo-Effekt verschieden. Unter Olanzapin war die Verbesserung gegenüber Placebo jedoch signifikant (p=0,003).

**Sicherheit.** Mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten 72 bis 82% der Patienten (Tab. 1); 6 bis 12% beendeten deshalb die Studie vorzeitig. Die häufigste Ursache für den Abbruch war unter Lurasidon Akathisie, die dosisabhängig bei über 10% der Patienten auftrat (Tab. 1), und unter Olanzapin Gewichtszunahme (20%). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren unter Lurasidon Kopfschmerz, Akathisie und Somnolenz. Unter Olanzapin traten am häufigsten Sedierung, Kopfschmerz und Insomnie auf.

Anticholinergika zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Symptome nahmen 18% der Olanzapin- und 20% der Lurasidon-40-mg-Patienten, aber 41% der Patienten mit Lurasidon 120 mg/Tag.

Bei den Änderungen im Körpergewicht und den metabolischen Parametern bestand unter Lurasidon kein signifikanter Unterschied zu Placebo. Dagegen wurden unter Olanzapin eine signifikante

**Tab. 1.** Unerwünschte Ereignisse (UE) während der sechswöchigen Studie

Ereignis	Lurasidon 40 mg/Tag	Lurasidon 120 mg/Tag	Olanzapin 15 mg/Tag	Placebo
Patienten mit wenigstens einem UE [%]	75,6	82,2	82,0	72,4
Vorzeitiger Studienabbruch wegen UE [%]	6,7	11,8	6,5	8,6
Akathisie [%]	11,8	22,9	7,4	0,9

Zunahme des Körpergewichts (im Mittel 4,1 kg;  $p < 0,001$ ) und ein signifikanter Anstieg des Cholesterols ( $p < 0,001$ ), des LDL- ( $p = 0,010$ ) und des Triglycerid-Spiegels ( $p < 0,001$ ) festgestellt.

#### Kommentar

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass Lurasidon in der Akutbehandlung der Schizophrenie wirksam war. Auch wenn Olanzapin nur als Testkontrolle diente, scheint die Wirksamkeit von Lurasidon mit der von Olanzapin vergleichbar zu sein.

Ein weiteres Ergebnis ist, dass sich in Bezug auf die antipsychotische Wirkung keine Dosisabhängigkeit zeigen ließ. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde auch in einer anderen Phase-III-Studie nicht gefunden. Dort waren 80 mg/Tag die optimale Dosis, während sich 40 und 120 mg nicht signifikant von Placebo unterschieden. Auch in einem weiteren Vergleich waren 80 mg Lurasidon der Placebo-Behandlung signifikant überlegen, so dass man insgesamt den Eindruck gewinnt, dass 40 mg/Tag eine geeig-

nete Startdosis sein könnte und mit 80 mg eine Steigerung der Wirksamkeit möglich ist. Dagegen scheinen 120 mg/Tag keinen zusätzlich Nutzen, sondern nur mehr Nebenwirkungen zu haben.

#### Quelle

Meltzer HY, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011;168:957–67.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolfartshausen

## Demenz

### Die meisten Patienten erhalten nach der Diagnose keine geeignete medikamentöse Behandlung

**Auf der Basis von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung der Jahre 2004 bis 2006 wurden Verschreibungen von Antidementiva durch deutsche Ärzte im Hinblick auf die Fachrichtung der verschreibenden Ärzte, Eignung der Medikamente, Dosierungen und Kontinuität der Verschreibungen ausgewertet. Erfasst wurden die Daten von Patienten mit der Diagnose einer Demenz nach ICD-10, wenn die Diagnose in drei aufeinanderfolgenden Quartalen bestand, jedoch davor noch nicht gestellt worden war. Die Mehrheit der Fälle mit einer neu diagnostizierten Demenz-Erkrankung, einschließlich einer Alzheimer-Krankheit, erhielten keine Behandlung gemäß den Leitlinien für eine Pharmakotherapie innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Eine unangemessene Behandlung stand im Zusammenhang mit der Behandlung durch einen Nichtspezialisten, dem Leben in einer Stadt und den Begleiterkrankungen.**

In den nationalen Leitlinien wird die Gabe von Cholinesterasehemmern (ChEH; Donepezil, Rivastigmin und Galantamin) bei leichter bis mäßiger Alzheimer-Krankheit und von Memantin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten, bei mäßigen bis schweren Formen empfohlen. In Deutschland können alle im ambulanten Bereich arbeitenden Ärzte Antidementiva verschreiben. Kliniken spielen bei der Verschreibung dieser Medikamente keine große Rolle. Am häufigsten verordnet werden Antidementiva von Allgemeinärzten/Internisten sowie von Nervenärzten/Psychiatern/Neurologen. Beide Gruppen

haben ein Budget für die Verschreibung von Arzneimitteln. Die Überschreitung dieses Budgets kann Regressforderungen nach sich ziehen, jedoch wurde ein Regress, der sich auf die Verschreibung von Antidementiva bezieht, bisher noch nicht berichtet. Aktuell garantieren die gesetzlichen Krankenversicherungen die Kostenerstattung für Antidementiva über wenigstens zwei Jahre, wenn die Therapie als erfolgreich angesehen und der Erfolg ausreichend dokumentiert wird.

Die vorliegende Untersuchung ist eine einjährige Verlaufskontrollstudie, die im Anschluss an die Diagnosestellung

begann [1]. Das Verschreibungsmuster von Antidementiva wurde auf der Basis von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung ausgewertet. Die wesentlichen Fragen dieser Studie waren:

- Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit einem geeigneten Medikament in der richtigen Dosis während des ersten Jahres nach der Diagnose?
- Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die eine Behandlung unterbrechen oder abbrechen?
- Wie hoch ist der Anteil derer, die bei dem ersten Medikament und der initialen Dosis bleiben und derer, die das Medikament wechseln?
- Welche Faktoren beeinflussen die Wahrscheinlichkeit, eine geeignete antidementive Behandlung zu erhalten?

#### Methoden

Die Studie basiert auf den Abrechnungsdaten der Gmünder ErsatzKasse (GEK) für Neuerkrankungen von Versicherten in den Jahren 2004 bis 2006. Die Kriterien für den Einschluss der Daten in die Auswertung waren:

1. Ein Alter von 65 Jahren und darüber
2. Ein ICD-10-Code für Demenz (F00, F01, F02, F02.3, F03, G30, G31, G31.1, G31.82, G31.9, R54) in wenigstens drei von vier aufeinanderfolgenden Quartalen
3. Eine ununterbrochene Folge von vier Quartalen ohne einen solchen ICD-