

Patienten vor, Schluckstörungen bei 50 %, orthostatische Hypotension bei 35 %. Zwei Fünftel der Patienten lebten in Pflegeeinrichtungen. Angesichts der ungünstigen Prognose ist es eine wichtige Aufgabe des Arztes, dem Patienten dabei zu helfen, mit der Krankheit leben zu lernen.

Neue Therapieansätze

Die bisherigen Therapien sind symptomatisch. Teilweise wird auch eine neuroprotektive Wirkung, also ein Schutz vor dem Neuronenuntergang diskutiert. Ein Wunschziel der Therapie ist, bereits degenerierte dopaminerge Neuronen wiederherzustellen, also das Gehirn zur *Selbstreparatur* zu befähigen. Versuche gibt es außerdem zum *Ersatz* untergegangener Neuronen.

Teilungsfähige adulte Neuronen wurden beim Menschen in der subventrikulären Zone und im Hippocampus nachgewiesen. In den für die Parkinson-Krankheit relevanten Strukturen, dem Striatum und der Substantia nigra, gibt es aber nach derzeitiger Kenntnis keine Neuro-

genese. Zwar wurden bei Primaten nach einer MPTP-Vergiftung neue dopaminerge Neuronen gefunden, diese waren allerdings durch Transdifferenzierung vormals GABAerger Interneuronen entstanden.

Zur *Transplantation* dopaminergere Vorläuferzellen aus dem Mittelhirn menschlicher Föten wurden zwei kontrollierte Studien durchgeführt. Die Vorläuferzellen wurden in das Striatum transplantiert, um hier am Ort der mangelnden dopaminergen Stimulation Dopamin freizusetzen. Die Transplantation hatte allerdings nur mäßigen klinischen Erfolg und war mit Nebenwirkungen wie Blutungen und Dyskinesien verbunden. Zudem wirft die Gewinnung der transplantierten Zellen aus abgetriebenen Föten ethische Fragen auf. Die Suche gilt besser geeigneten Zellen (Stammzellen) und Wegen zu einer besseren Integration des Transplantats.

Vielversprechender ist die Suche nach *neuroprotektiven, krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen*. Eine von zahlreichen untersuchten Möglichkeiten ist

die *Gentherapie*, die dazu dienen kann, bestimmte Gene zu hemmen oder zu substituieren. So wurde in aktuellen Untersuchungen Mäusen mithilfe von Adeno-assoziierten Viren das Gen für NADH-Chinonoxido-reductase (Ndi1) aus *Saccharomyces cerevisiae* oder das Gen für das Onkoprotein Akt/PKB, einen neurotrophen Faktor, beigebracht. Diese Behandlung schützte die Tiere vor den neurotoxischen Wirkungen von MPTP beziehungsweise 6-Hydroxydopamin. Bis zu einer möglichen Anwendung dieser Prinzipien am Menschen sind aber noch viele Versuche erforderlich.

Quelle

Prof. Dr. Peter Riederer, Würzburg, Priv.-Doz. Dr. med. Georg Ebersbach, Beelitz, Priv.-Doz. Dr. med. Günter Höglinger, Marburg, Satellitensymposium „Parkinsontherapie – von gestern bis morgen“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 8. März 2007.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Schizophrenie

Rezidivprophylaxe mit Paliperidon ER

Das atypische Antipsychotikum Paliperidon in einer oralen Formulierung mit verzögerter Freisetzung (extended release, ER) kann mit Erfolg in der Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie eingesetzt werden. Ergebnisse einer entsprechenden Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie und weitere neue Daten zur Wirkung von Paliperidon wurden bei zwei Presseworkshops der Firma Janssen-Cilag vorgestellt.

Die Wirksamkeit von Paliperidon ER bei akuten Episoden einer Schizophrenie wurde in drei 6-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen (s. *Psychopharmakotherapie* 2006;13:265–7). Neben einer signifikanten Besserung der klinischen Symptomatik über den untersuchten Dosisbereich von 3 bis 15 mg/d wurde dabei auch eine Verbesserung des persönlichen und sozialen Funktionsniveaus (PSP-Skala) erreicht.

Die *rezidivprophylaktische* Wirksamkeit von Paliperidon ER in der Erhaltungs-

therapie wurde in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. In die Studie wurden zunächst 530 Patienten in einer akuten Episode einer (seit mindestens einem Jahr bestehenden) Schizophrenie aufgenommen. Unter stationären Bedingungen wurden sie offen auf Paliperidon ER in einer Dosis zwischen 3 und 15 mg/d eingestellt (ausgehend von 9 mg/d). Diese Run-in-Phase dauerte 8 Wochen. Wenn die Patienten unter einer Dosis mindestens zwei Wochen stabil blieben, wurden sie anschließend mit dieser Dosis für sechs

Wochen ambulant weiterbehandelt (Stabilisierungsphase). Dann erfolgte zum Nachweis der rezidivprophylaktischen Wirkung die Randomisierung für die *Doppelblindphase*, in der die Patienten entweder weiter Paliperidon in flexibler Dosierung oder Placebo einnahmen. Diese Phase dauerte gemäß Studienprotokoll bis zu 24 Wochen nach Randomisierung des letzten Teilnehmers oder bis zum 86. Rückfall, mit einer geplanten Zwischenanalyse nach dem 43. Rückfall.

Bereits bei der Zwischenanalyse war die rückfallprophylaktische Wirkung von Paliperidon ER eindeutig; die ersten 43 Rückfälle betrafen 29 von 55 (53 %) Placebo-behandelten Patienten, aber nur 14 von 56 (25 %) Paliperidon-behandelten Patienten. Nach Auswertung dieser 43 Fälle wurde die Doppelblindstudie abgebrochen (etwa dreieinhalb Monate nach Registrierung des 43. Rückfalls); die Intention-to-treat-Analyse für alle 205 bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patienten bestätigte den Unter-

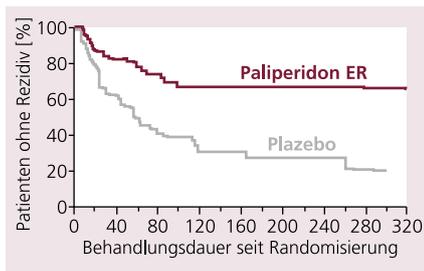


Abb. 1. Rezidivprophylaxe mit Paliperidon ER (n = 104) oder Placebo (n = 101) nach erfolgreicher Stabilisierung mit Paliperidon ER (Kaplan-Meier-Analyse; Intention-to-treat-Population) [Kramer et al. 2007]

Tab. 1. Sekundäre Endpunkte bei der Rückfallprophylaxe mit Paliperidon ER (Doppelblindphase; Intention-to-treat-Analyse); * p ≤ 0,003, # p = 0,04 vs. Placebo [nach Kramer et al.]

Parameter	Placebo (n = 101)	Paliperidon (n = 104)
CGI-5 (Median)		
– Baseline	3,0	3,0
– Veränderung	1,0	0,0*
Personal and Social Performance Scale		
– Baseline	72,6	70,8
– Veränderung	–8,0	–3,0*
Schizophrenia Quality-of-Life Scale		
– Baseline	29,9	29,7
– Veränderung	6,1	2,0#
Schlafqualität (visuelle Analogskala)		
– Baseline	78,3	76,4
– Veränderung	–15,3	–6,4*
Tagesschläfrigkeit (visuelle Analogskala)		
– Baseline	19,5	21,7
– Veränderung	1,8	–0,6

schied zugunsten von Paliperidon ER (Abb. 1).

Der mittlere PANSS-Wert (Positive and negative syndrome scale), der während der offenen Vorbehandlung ausgehend von 92,1 Punkten um durchschnittlich

40 Punkte gesunken war, stieg unter der doppelblinden Placebo-Behandlung ausgehend von 53,4 Punkten um durchschnittlich 15,1 Punkte. In der Paliperidon-Gruppe kam es in Übereinstimmung mit der geringeren Rückfallrate nur zu einem geringen Anstieg des mittleren PANSS-Werts, nämlich um 6,0 Punkte, ausgehend von 51,0 Punkten (p ≤ 0,003 für den Vergleich Paliperidon vs. Placebo). Weitere sekundäre Wirksamkeitsparameter änderten sich entsprechend (Tab. 1). Die mittlere Paliperidon-Dosis während der Doppelblindphase betrug 10,8 mg/d.

Die Patienten konnten anschließend an einer offenen Verlängerungsphase mit Paliperidon-Behandlung teilnehmen.

Direkter Effekt auf die Negativsymptomatik

In einer Subgruppenanalyse der Kurzzeitstudien wurde inzwischen gezeigt, dass Paliperidon eine Eigenwirkung auf Negativsymptome der Schizophrenie hat. Für die Analyse wurden die Daten von Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik herangezogen; als solche galten Patienten, deren PANSS-Wert zu Beginn mindestens 40 % des maximalen Negativ-Subscores, aber andererseits weniger als 40 % des maximalen Positiv-Subscores beinhaltete. Das traf auf 195 Patienten mit Paliperidon- und 75 Patienten mit Placebo-Behandlung zu. Ihr Negativ-Subscore sank unter der Behandlung von etwa 27 Punkten (Ausgangswert) um durchschnittlich 5,3 Punkte mit Paliperidon und um 2,8 Punkte mit Placebo. Der Positiv-Subscore sank von etwa 24 Punkten um 4,2 bzw. 1,0 Punkte. Eine Pfadanalyse ergab, dass die Besserung der Negativsymptomatik zu 33 % auf einen

direkten Effekt von Paliperidon zurückzuführen war, zu zwei Dritteln auf indirekte Effekte (v. a. Besserung der Positivsymptomatik).

Perspektiven

Paliperidon ER hat sich im Vergleich mit Placebo in Kurz- und Langzeitstudien als wirksames Antipsychotikum erwiesen. Daten zur Wirkungsstärke im Vergleich mit anderen Antipsychotika liegen noch nicht vor.

In den USA wurde Paliperidon ER im Dezember 2006 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen und ist seit Anfang 2007 verfügbar (Invega™). Die europäische Zulassung wird Mitte 2007 erwartet.

In derzeit laufenden Studien wird unter anderem der Einsatz von Paliperidon ER bei Bipolarstörungen, bei schizoaffectiven Störungen und im Vergleich mit Quetiapin bei akut erkrankten Schizophreniepatienten sowie der Einsatz einer Depotformulierung (4-Wochen-Depot) untersucht.

Quellen

- Dr. Andreas Schreiner, Neuss, Presse-Roundtable „Paliperidon ER: Antwort auf steigende Anforderungen an Antipsychotika in der Schizophrenietherapie“, veranstaltet von Janssen-Cilag im Rahmen des DGPPN-Kongresses, Berlin, 23. November 2006.
- Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck, Dr. Ludger Hargarter, Neuss, Presseworkshop „Innovationen in der medikamentösen Therapie der Schizophrenie: Welche Rolle wird Paliperidon ER spielen?“, Frankfurt/M., 13. Februar 2007, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.
- Kramer M, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6–14. <http://www.ClinicalTrials.gov>

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise