

Behandlung der ersten Psychose-Episode Von Anfang an die Weichen richtig stellen

BARCELONA – Früherkennung und unverzüglicher Behandlungsbeginn gelten heute als Schlüssel zum Erfolg der Schizophrenietherapie. Atypische Antipsychotika wie Quetiapin eignen sich sehr gut zur Behandlung von Patienten mit erster Psychose-Episode.

Derzeit bleiben Patienten durchschnittlich während zwei Jahren trotz Psychosesymptomen ohne Behandlung. Wenn die Dauer der unbehandelten Psychose verkürzt werden kann, ist mit besseren Remissionschancen zu rechnen, sagte **Dr. Leonardo Cortese**, University of Western Ontario, Windsor, Kanada, am *International Meeting Broadening Horizons in Psychiatric Illness*.



Dr. Leonardo Cortese

Patienten mit einer ersten Psychose-Episode sprechen besonders gut auf die medikamentöse Therapie an, reagieren aber auch besonders empfindlich auf unerwünschte Wirkungen wie extrapyramidale Symptome (EPS). Bei der Erstverordnung ist es sehr wichtig, unangenehme Nebenwirkungen möglichst weitge-

hend zu vermeiden. Durch geeignete Auswahl des Antipsychotikums kann die spätere Adherence verbessert werden, denn das erste Behandlungserlebnis formt die Einstellungen gegenüber der Therapie. Um eine erfolgreiche Langzeittherapie zu ermöglichen, sollte ein Medikament gewählt werden, das in wirksamer Dosierung wenig EPS auslöst und vorbestehende Bewegungsstörungen nicht verstärkt. Durch Bewegungsstörungen erhalten Betroffene erst unübersehbar das Stigma von Psychiatriepatienten. EPS sind wichtige Gründe für Therapieabbrüche mit entsprechend hohem Rückfallrisiko.

Schon bei erster Episode

Langzeitstudien haben gezeigt, dass sich Quetiapin sehr gut zur Behandlung von Patienten mit einer ersten Schizophrenie-Episode eignet. Beispielsweise konnten die psychotischen und affektiven Symptome in einer naturalistischen kanadischen Studie, an der sich 39 Patienten mit erster Psychose-Episode während zwei Jahren beteiligten, durch

Quetiapin wirksam behandelt werden.¹ EPS wurden nicht ausgelöst, und vorbestehende motorische Dysfunktionen wurden gebessert. Zur aktuellen Vergleichsstudie von drei atypischen Antipsychotika CAFE (Comparison of Atypicals in First Episode Psychosis) sagte Prof. Cortese: „16- bis 40-jährige Patienten mit erster Psychose-Episode wurden in der einjährigen CAFE-Studie untersucht (durchschnittliche Tagesdosis Quetiapin (506 mg), Risperidon (2,4 mg) und Olanzapin (11,7 mg)). Insgesamt 400 Patienten wurden randomisiert mit einem der drei Medikamente in flexibler Dosierung behandelt. Die Therapieabbruchrate, die als primärer Endpunkt gewählt wurde, war bei den drei Medikamenten nicht unterschiedlich. Auch die mittels PANSS („Positive and negative symptoms score“) gemessene Wirksamkeit war bei allen drei Medikamenten vergleichbar. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils ergaben sich Unterschiede, die bei der Auswahl des atypischen Antipsychotikums zu berücksichtigen sind.“

Referenz:

¹ Kopala LC et al., Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: An analysis of 2 year outcomes. Schizophrenia Research 2006; 81: 29–39

Blick hinter die Kulissen atypischer Antipsychotika

Raffiniertes Spiel mit Hirnrezeptoren

BARCELONA – Jedes atypische Antipsychotikum zeichnet sich durch sein charakteristisches, unverwechselbares Rezeptorbindungsprofil aus. Die breite therapeutische Wirkung und die gute Verträglichkeit von Quetiapin beruhen auf dem raffinierten Zusammenspiel nützlicher Wirkmechanismen auf Rezeptorebene.

Atypische Antipsychotika blockieren nicht nur Dopamin-D2-Rezeptoren, sondern zusätzlich Serotonin-2A-Rezeptoren, erklärte **Professor Dr. Stephen Stahl**, University of California, San Diego,

USA. Der doppelte Rezeptorantagonismus verbreitert die therapeutische Wirkung wesentlich, sodass atypische Antipsychotika auch negative, affektive und kognitive Symptome bessern.



Professor Dr.
Stephan Stahl

Für die psychotische Positivsymptomatik ist die Dopaminhyperaktivität im limbischen System verantwortlich. Blockade der D2-Rezeptoren in diesem System, spe-

Auswahl des atypischen Antipsychotikums

Verträglichkeit ausschlaggebend

BARCELONA – Die Auswahl des im Einzelfall am besten geeigneten Antipsychotikums wird durch das charakteristische Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente beeinflusst. Darüber sprach **Professor Dr. John Newcomer**, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA.

Extrapyramidale Symptome (EPS)

Das EPS-Risiko bei Quetiapin bleibt im gesamten Dosierungsspektrum auf Plazeboniveau¹. Bei Risperidon und Olanzapin besteht in höherer Dosierung ein erhöhtes EPS-Risiko.^{1,2}

Erhöhung des Prolaktinspiegels

Amenorrhö, Galaktorrhö, Gynäkomastie, sexuelle Dysfunktionen als mögliche, in der Regel reversible Auswirkungen. Eine Prolaktinerhöhung tritt bei Risperidon dosisabhängig auf.¹ Mit Quetiapin bleibt der Prolaktinspiegel im gesamten Dosierungsspektrum auf Plazeboniveau.¹

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei Patienten mit Schizophrenie oder Bipolarer Störung häufiger als bei anderen Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Adipositas, Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus.



Professor Dr.
John Newcomer

Innerhalb der Klasse der atypischen Antipsychotika unterschiedlich ausgeprägte Tendenz zur Gewichtszunahme und unterschiedliches Risiko für Diabetesentwicklung. Gewichtszunahme und Erhöhung des Diabetesrisikos bei Olanzapin und Clozapin am deutlichsten. Durchschnittliche Gewichtszunahme mit Olanzapin in der CATIE-Studie 900 g pro Monat.³ Gewichtszunahme nur gering mit Quetiapin (durchschnittlich 225 g pro Monat) und mit Risperidon (180 g).³ Diabetesrisiko mit Quetiapin oder Risperidon nicht signifikant erhöht.⁴

Referenzen:

¹ Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006

² Physicians Desk Reference 2006

³ Lieberman J et al., Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia, N Engl J med 2005; 353: 1209–1223

⁴ Newcomer J; Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects, CNS Drugs 2005; 19 (Suppl 1): 1–93

ziell im Nucleus accumbens, bessert psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen.

Negative, affektive und kognitive Symptome der Schizophrenie beruhen auf einem Dopaminmangel im präfrontalen Kortex, wo nur wenige D2- und viele D1-Rezeptoren zu finden sind. Atypische Antipsychotika wie Quetiapin stimulieren hier als Serotonin-2A-Rezeptorantagonisten indirekt die dopaminerge Signalübertragung. Durch den Agonisten Serotonin wird die Dopaminfreisetzung gehemmt, durch atypische Antipsychotika wie Quetiapin dagegen enthemmt, also verstärkt. Im dorsolateralen präfrontalen Kortex bessert der Serotonin-2A-Antagonismus die kognitiven Symptome der Schizophrenie und im ventromedia-

len präfrontalen Kortex die affektiven Symptome wie Depression und Angst. Einige atypische Antipsychotika, unter anderen Quetiapin, weisen zusätzlich die Besonderheit auf, an Serotonin-1A-Rezeptoren als partieller Agonist zu wirken¹. Dieser Mechanismus trägt weiter zur Verstärkung der Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex und damit zur Besserung affektiver und kognitiver Symptome bei.

Im limbischen System spielt die Serotonin-2A-Regulation bei der Dopaminfreisetzung nur eine sehr geringe Rolle. Deshalb wird die antipsychotische Wirkung atypischer Antipsychotika nicht beeinträchtigt. Aber im Striatum tritt dieser Wirkmechanismus voll in Aktion. Als Serotonin-2A-Antagonist ent-

hemmt Quetiapin hier die Dopaminfreisetzung. Vermehrt ausgeschüttetes Dopamin verdrängt das atypische Antipsychotikum, das den D2-Rezeptor mit relativ geringer Affinität besetzt. So sorgt Quetiapin dafür, dass Dopamin im Striatum seine Funktion normal erfüllen kann und dass das Risiko extrapyramidale Symptome gering bleibt.

Quetiapin blockiert zudem Histamin-H1-Rezeptoren bereits in niedriger Dosierung. Initiale, vorübergehende Somnolenz tagsüber und Besserung des gestörten Schlaf nachts können die Auswirkungen sein.

Referenz:

¹ Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide. Stephen M. Stahl, Cambridge University Press, 2005.

Akuttherapie der Schizophrenie Wenn es brennt

BARCELONA – Peroral verwendbare atypische Antipsychotika bewähren sich bei der akuten Schizophrenietherapie. Durch Quetiapin werden nicht nur positive psychotische Symptome, sondern auch Aggression und Agitation rasch gebessert.

Die Behandlung einer akuten Exazerbation oder einer ersten psychotischen Episode muss oft primär darauf ausgerichtet werden, möglichst schnell Symptome wie Feindseligkeit, Aggressivität und Agitation unter Kontrolle zu bringen und die Risiken von Selbst- sowie Fremdschädigung einzuschränken. Bei kooperativen Patienten sollten möglichst perorale Medikamente verwendet werden, sagte **Professor Dr. Celso Arango**, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spanien. Für agitierte Patienten wird anfänglich meist die Kombination eines Benzodiazepins mit einem

atypischen Antipsychotikum empfohlen.

Quetiapin eignet sich auch in Notfallsituationen gut zur Behandlung psychotischer Patienten mit feindseligem und aggressivem Verhalten. Die rasche Wirkung bestätigte sich in einer prospektiven, unkontrollierten, naturalistischen Studie bei 36 notfallmässig hospitalisierten psychotischen Patienten mit aggressiver Symptomatik (Totalscore ≥ 1 auf der „overt aggression scale, OAS“).¹ Mit Quetiapin in flexibler Dosierung (100 bis 800 mg pro Tag) nahm die Aggressivität bereits bis am nächsten Tag um 39 % (OAS-



Professor Dr.
Celso Arango

Totalscore) bzw. um 83 % ab (OAS-Subskala zur Erfassung physischer Aggression gegen andere Personen). Prof. Arango analysierte in einer Studie die Resultate von drei sechswöchigen, randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien, um die Wirksamkeit von Quetiapin auf Feindseligkeit und Aggression bei 389 hospitalisierten Patienten mit akuter Schizophrenie zu erfassen.² Dabei stellte er fest, dass Quetiapin Feindseligkeit und Aggressionen erfolgreich reduzierte. Diese Wirkung kam hauptsächlich

indirekt durch Besserung der positiven Symptome (Wahn, Halluzinationen) zustande. Auch ein direkter Effekt des Medikamentes war beteiligt, während ein indirekter Effekt durch die leichte und vorübergehende sedierende Wirkung von Quetiapin nur eine sehr geringe Rolle spielte. Der Referent betonte, dass Aggressionen und Gewalttätigkeit schizophrener Patienten in der Regel durch Wahn und Halluzinationen angetrieben werden.

Bei Verwendung atypischer Antipsychotika kommen dysphorische Reaktionen seltener vor als mit kon-

ventionellen Neuroleptika. Dysphorische Reaktionen treten nach Einleitung der Neuroleptikatherapie in der Regel innerhalb von 48 Stunden auf. Betroffene Patienten fühlen sich durch die Symptome (Dysphorie, Anhedonie, Akathisie, reduzierte Vitalität, emotionale Indifferenz) erheblich beeinträchtigt. Auch in Studien sollten die Meinungen der Patienten zur medikamentösen Therapie vermehrt beachtet werden. In einer Befragung zeigte sich, dass 93 % der Patienten in einer psychiatrischen Notfallsituation orale Medikamente

gegenüber intramuskulären bevorzugen. Agitierte Patienten, die eine medikamentöse Behandlung benötigten, gaben Benzodiazepinen gegenüber den Antipsychotika den Vorzug. Quetiapin stand bei den Antipsychotika in der Gunst der Patienten an erster Stelle.³

Referenzen:

¹ Ganesan S et al., International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2005; 9: 199–203

² Arango C et al., Hum Psychopharmacol Clin Exp 2005; 20: 237–241

³ Allen MH et al., J Psychiatr Pract 2003; 9: 39–58

Atypische Antipsychotika als neue Behandlungsmöglichkeit Manie jetzt einfacher zu behandeln

BARCELONA – Kurzfristig geht es bei der Manietherapie darum, die akuten Maniesymptome unter Kontrolle zu bringen. Langfristig ist die Therapie auf Stimmungstabilisierung ausgerichtet. Quetiapin bewährt sich zur Behandlung manischer Episoden sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Lithium oder Valproat.

Weil heute mehr Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist die Manietherapie einfacher geworden, erklärte **Professor Dr. Eduard Vieta**, Hospital Clinic, University of Barcelona, Spanien. Durch atypische Antipsychotika in Monotherapie werden die manischen Symptome bei Patienten mit Bipolarer Störung rasch gebessert, bereits innerhalb von zwei bis sieben Tagen. Bei der kombinierten Analyse von zwei randomisierten, plazebokontrollierten Doppel-

blindstudien stellte Prof. Vieta fest, dass die Wirkung von Quetiapin rasch eintrat und während den zwölf Behandlungswochen weiter zunahm (Besserung des Totalscore der „young mania rating scale“).¹ Quetiapin erwies sich als gut verträglich. Mundtrockenheit und Somnolenz (meist nur leicht ausgeprägt) waren die häufigsten Nebenwirkungen. Bei agitierten Patienten mit akuter Manie wirkt sich der sedierende Effekt oft günstig aus. Insgesamt hängt der Therapie-



Professor Dr.
Eduard Vieta

nutzen allerdings nicht von der Somnolenz ab.¹

Für schwerere Fälle und für Patienten, deren bipolare Manie durch Komorbiditäten kompliziert wird, eignen sich Kombinations-therapien (z.B. Quetiapin in Kombination mit Lithium oder Valproat).

Referenz:

¹ Vieta E et al., Current Medical Research and Opinion 2005; 21: 923–934

Seroquel®: Zusammensetzung: Quetiapinum; Filmtabl. zu 25 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg sowie Starterpackung für die Indikation Schizophrenie für 4 Tage; Liste B. **Indikation:** Schizophrenie, manische Episoden bei Bipolaren Störungen als Monotherapie oder in Kombination mit Lithium bzw. Valproat. **Dosierung:** Schizophrenie: Titrationsschema, beginnend mit 50 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 300–450 mg/Tag; Dosisbreite: 150–750 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Tagesdosen. Manische Episoden bei bipolaren Störungen: Titrationsschema, beginnend mit 100 mg/Tag bis zur Erhaltungsdosis von 400–800 mg/Tag; aufgeteilt in 2 Tagesdosen. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Hypotonie, erniedrigte Krampfschwelle. Schwangerschaft. **Unerwünschte Wirkungen:** Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme. **Interaktionen:** Alkohol, potente CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren, Carbamazepin, Grapefruitsaft.

Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug, www.astrazeneca.ch

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: AstraZeneca AG
Redaktion: Alfred Lienhard, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.