

Therapie bei Bipolar-I-Störungen

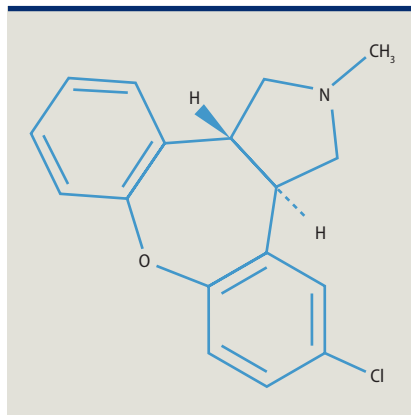
Asenapin – ein neues Antipsychotikum



Mit Asenapin steht seit Mitte Dezember eine neues atypisches Antipsychotikum als Sublingual-Tablette zu Verfügung. Studien zeigten eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Olanzapin und Risperidon. Zugelassen ist es in Deutschland derzeit aber nur bei manischen Phasen einer Bipolar-I-Störung.

Fragestellung

Bei einer Besprechung der „Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen“ (AGATE) im Januar 2011 kam die Frage auf, welches Medikament sich hinter dem Handelsnamen Sycrest® verbirgt. Ein Klinikapotheker berichtete, dass dieses Präparat seit Mitte Dezember 2010 verfügbar sei, dass es aber das übliche Prämarketing nicht gegeben hätte, mit dem üblicherweise Ärzte und Apotheker über das neue Präparat zum Teil über ein Jahr im Voraus informiert werden. Wohl aus diesem Grund scheint es unter Ärzten wenig bekannt zu sein. Warum es kein Prämarketing gab, ist uns nicht bekannt, dieser Umstand eröffnet uns aber die Möglichkeit, unabhängig von Hersteller- und Sparinteressen sachlich die verfügbaren Informationen über das neue Medikament zusammenzustellen. Zu diesem Thema liegt bereits eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor [1].



Die Strukturformel von Asenapin.

Der Wirkstoff

Allgemeines: Asenapin ist seit 1. September 2010 in der Europäischen Union zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen [2]. Im Dezember 2010 wurde es unter dem Handelsnamen Sycrest® eingeführt. Wegen besserer Bioverfügbarkeit ist das Medikament als Sublingualtablette erhältlich (Bioverfügbarkeit beträgt 35 Prozent nach Sublingualtablette gegenüber weniger als 2 Prozent nach normaler Tablette) [3]. Die Sublingualtablette sollte unzerkaut unter die Zunge gelegt werden, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Dies geschieht innerhalb weniger Sekunden. Nach der Einnahme sollte zehn Minuten lang keine Nahrung aufgenommen werden. Asenapin wird über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 sowie das Kopplungsenzym UGT1A4 verstoffwechselt, CYP2D6 wird gehemmt [4]. Die wirksame Substanz ist die Muttersubstanz [4].

Struktur und Wirkung: Der Wirkstoff Asenapin hat ein tetrazyklisches Ringssystem, das aus einem zentralen sieben-gliedrigen Oxephan-Ring besteht, an den zwei Benzol- und ein Pyrrolidin-Ring anelliert sind [5]. Er weist damit strukturelle Verwandtschaft zu Clozapin, Olanzapin und Quetiapin auf. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Von besonderer Bedeutung scheinen antagonistische Effekte an D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu sein. Es wurden aber ebenfalls hemmende Wirkungen an den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ und 5-HT₇, an den α_{1A}, α_{2A}, α_{2B} und α_{2C}-Adrenorezeptoren sowie den Dopamin D₁-, D₃-

und D₄-Rezeptoren beobachtet, die wahrscheinlich zur Gesamtwirkung beitragen [6]. Im Gegensatz zu Clozapin und Olanzapin zeigt Asenapin geringe Affinitäten zu Muskarin-Rezeptoren, wodurch weniger anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erwarten sind.

Asenapin zur Behandlung von Bipolar-I-Störungen

Die Wirksamkeit von Asenapin auf die akute Symptomatik der manischen Episode bei Bipolar-I-Störungen wurde mittels zwei dreiwöchiger randomisierter, doppelblinder Studien untersucht, an denen 976 Patienten mit einem Score der Young Mania Rating Skala (YMRS) von mindestens 20 Punkten teilnahmen [6]. Beide Studien testeten Asenapin auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Olanzapin. Die Probanden erhielten zweimal täglich 10 mg Asenapin (anpassbar bis auf zweimal täglich 5 mg Asenapin), täglich 15 mg Olanzapin (anpassbar von 5 bis 20 mg Olanzapin) oder Placebo. Unter Asenapin verbesserte sich der YMRS-Wert um 14,2 beziehungsweise 13,1 Punkte und unter Olanzapin um 16,1 beziehungsweise 13,9 Punkte. Die Verbesserung war gegenüber Placebo (-10,8 sowie -7,4 Punkte) statistisch signifikant (alle p < 0,05). Asenapin war Olanzapin nicht unterlegen (p < 0,0001). Bereits am zweiten Tag wurde ein deutlicher Unterschied zwischen Verum und Placebo beobachtet. Das Körpergewicht nahm während der Behandlung unter Asenapin um 7 sowie 6 Prozent zu, unter Olanzapin um 19 und 13 Prozent, unter Placebo um 1,2 und 0 Prozent [7]. Asenapin wurde in beiden Studien gut vertragen.

Über weitere 49 Wochen wurden die Patienten bei einer Verlängerungsstudie weiterbehandelt, um die Verträglichkeit im Zeitraum von einem Jahr zu dokumentieren. Die Weitertherapie erfolgte mit Dosen von je 5 bis 10 mg Asenapin zweimal täglich oder täglich 5 bis 10 mg Olanzapin (kein Placebo mehr). Zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn hatte unter Asenapin der YMRS-Score im Mittel um 24,4 Punkte abgenommen, unter Olanzapin um 23,9 Punkte. Nach 49 Wochen zeigten in beiden Gruppen über 90 Prozent der Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik (YMRS-Gesamtpunktzahl um mindestens 50 Prozent reduziert) oder sogar Beschwerdefreiheit (Punktzahl maximal 12). Die Zahl der Patienten, die bis zum Ende in der Studie verblieben waren, und die der Studienabbrüche waren ebenfalls vergleichbar [6].

65,7 Prozent der mit Asenapin und 61,7 Prozent der mit Olanzapin behandelten Patienten klagten während der Studie über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Unter Asenapin wurden häufiger EPMS (extrapyramidal-motorische Störungen) berichtet, unter Olanzapin häufiger Prolaktinerhöhung, Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom [6]. In einer weiteren zwölfwöchigen Studie erhielten 326 Patienten, die eine manische oder gemischte Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale aufwiesen und auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat nicht angesprochen hatten, zusätzlich entweder Asenapin oder Placebo. Ab der dritten Woche führte die zusätzliche Anwendung von Asenapin zu einer Verringerung der Symptomatik, in der dritten Woche hatte der YMRS-Wert unter Asenapin um 10,3 Punkte abgenommen (unter Placebo um 7,9 Punkte), nach zwölf Wochen um 12,7 Punkte (unter Placebo um 9,3 Punkte) [2].

Asenapin zur Behandlung bei Schizophrenie

Zur Wirksamkeit von Asenapin bei Schizophrenie liegt eine sechswöchige doppelblinde Studie [8] vor: 174 Patienten wurden mit zweimal täglich 5 mg Asenapin, einmal täglich 3 mg Risperidon oder Placebo behandelt. Unter Asenapin verbesserte sich der PANSS-Wert (Positive and Negative Syndrome Scale) um 15,9

Punkte, unter Risperidon um 10,9 und unter Placebo um 5,3 Punkte (Asenapin versus Placebo $p < 0,005$). Die Verbesserung gegenüber Placebo war bereits ab der zweiten Woche statistisch signifikant.

Verträglichkeit von Asenapin

Untersuchungen zu Sicherheit und Verträglichkeit [8] ergaben, dass in den klinischen Studien mit Asenapin 83 Prozent und mit Placebo 79 Prozent der Patienten über mindestens eine UAW geklagt hatten. Die am häufigsten aufgetretenen UAW waren Schlaflosigkeit (11 Prozent), Somnolenz (11 Prozent), Übelkeit (11 Prozent) und Angst (10 Prozent). Das Körpergewicht scheint unter Asenapin kaum anzusteigen. Die Inzidenz von EPMS war unter Asenapin höher als unter Placebo (15,4 versus 11,0 Prozent). Ebenfalls erhöht war bei älteren Patienten das Risiko einer orthostatischen Hypotonie (4,1 gegenüber 0,3 Prozent). Besonders zu Beginn der Behandlung wurden auch häufig vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Leberenzyme (ALT und AST) gemessen [2]. Asenapin gehört zu den eher sedierenden Antipsychotika. Somnolenz wird in der Fachinformation als „sehr häufige“ Nebenwirkung angegeben und tritt bei über 10 Prozent der behandelten Personen auf [4].

Beurteilung

Asenapin ist sowohl bei der Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung sowie bei der Behandlung der Schizophrenie wirksam. Dies wurde anhand der klini-

schen Studien deutlich, in denen der neue Wirkstoff Placebo signifikant überlegen war. Trotzdem wurde Asenapin in der EU nur zur Behandlung von manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung zugelassen, für die Wirksamkeit bei der Behandlung der Schizophrenie sah die Zulassungsbehörde EMA keine ausreichenden Nachweise [9]. In den USA ist der Wirkstoff Asenapin unter dem Handelsnamen Saphris® dagegen auch zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Bei der Add-on-Therapie zu Lithium oder Valproinsäure bei Bipolar-I-Patienten wurde die Wirksamkeit von Asenapin belegt. In den vergleichenden Studien zu Olanzapin und Risperidon wurde bei den erwünschten Wirkungen die Nichtunterlegenheit statistisch gesichert.

Im Bereich der UAW bietet Asenapin Vorteile, die in den Studien vor allem bei der geringeren Zunahme des Körpergewichtes im Vergleich zu Olanzapin deutlich wurden. □

LITERATUR

bei den Verfassern

Cand. rer. nat. Katja Tischhauser

Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität im

Bezirksklinikum Regensburg

Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg.

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg

Anzeige

Seminar

Existenzielle Psychotherapie

10. – 14.8.2011 in Treseburg/Harz

mit Dr. Gerhard Stamer, Philosoph und
Dr. Michael Kögler Psychoanalytiker

Literatur: Y. Yalom, Existenzielle Psychotherapie

32 CME Punkte

Informationen und Anmeldung unter
www.stamer-reflex.com