

Jahrgang 17

Nummer 1/1995

Risperidon (A. Frei)..... 1
Ein neues Neuroleptikum zur Behandlung der Schizophrenie. Es verursacht weniger extrapyramidale Symptome als Haloperidol und scheint «negative» Symptome besser zu beeinflussen. Im Vergleich mit Clozapin ist sein Stellenwert aber noch ungenügend definiert.

Synopsis

Risperidon

A. Frei

Risperidon (Risperdal®) wird zur Behandlung akuter schizophrener Psychosen sowie von Exazerbationen von chronischen Schizophrenien empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Risperidon gehört als Benzisoxazolderivat zu einer neuen chemischen Klasse von Neuroleptika. Während die Wirkung von «klassischen» Neuroleptika wie Haloperidol (Haldol®) vor allem mit ihrer blockierenden Wirkung an Dopamin-D₂-Rezeptoren im Gehirn in Zusammenhang gebracht wird, weist Risperidon neben der Wirkung an Dopamin-D₂-Rezeptoren auch eine ausgeprägte Affinität zu zerebralen Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren auf. Risperidon hat ausserdem antagonistische Wirkungen an adrenergen α_1 - und α_2 -Rezeptoren sowie an Histamin-H₁-Rezeptoren. Neuroleptika spielen heute eine entscheidende Rolle in der Behandlung von Schizophrenien. Fast alle Neuroleptika verursachen jedoch durch Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren im nigrostriatalen System störende extrapyramidale Wirkungen.¹ Nur das «atypische» Neuroleptikum Clozapin (Leponex®), das vorwiegend Affinität zu Serotonin-HT₂-Rezeptoren (jedoch wenig zu Dopamin-D₂-Rezeptoren) aufweist, ist fast frei von extrapyridalen Nebenwirkungen. Clozapin, dessen Wirkung an 5-HT₂-Rezeptoren auch für seinen günstigen Einfluss auf negative Symptome (Affektverlust, Antriebslosigkeit, Bewegungsarmut) verantwortlich gemacht wird,² kann jedoch vereinzelt Agranulozytosen auslösen.³

In Tierversuchen konnten für Risperidon in bezug auf pharmakologisch induzierte Bewegungsstörungen deutliche Unterschiede zu Haloperidol gezeigt werden. Bei der intramuskulären Applikation bei Cebus-Äffchen zeigte es

allerdings – im Gegensatz zu Clozapin – eine ähnliche Potenz wie Haloperidol, extrapyramidale Wirkungen zu erzeugen. In weiteren Tierversuchen bewirkte Risperidon im Vergleich mit Haloperidol eine 3- bis 5mal stärkere Erhöhung des Prolaktinspiegels.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Risperidon gut resorbiert; maximale Plasmaspiegel sind innerhalb von zwei Stunden erreicht. Es wird in der Leber rasch zu seinem Hauptmetaboliten 9-Hydroxyrisperidon metabolisiert. Dieser Metabolit weist ähnliche pharmakologische Eigenschaften auf wie die Muttersubstanz. Risperidon und seine Metaboliten werden rasch und ausgiebig im gesamten Körper verteilt. Im Rattenhirn reichert sich Risperidon und der aktive Metabolit bevorzugt im frontalen Cortex und Striatum an; in diesen Bereichen ist die Halbwertszeit beider Komponenten 2- bis 5mal länger als im Blut. Die Umwandlung von Risperidon in seinen aktiven Metaboliten erfolgt via das Zytochromsystem; demzufolge gibt es rasche und langsame Metabolisierer. Da beide Substanzen pharmakologisch aktiv sind, scheint dies aber keine praktische Bedeutung zu haben. Der grösste Anteil des Medikamentes wird über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Risperidon und von 9-Hydroxyrisperidon beträgt 22 Stunden. Bei älteren Leuten ist die Halbwertszeit leicht verlängert. Eine Niereninsuffizienz führt zur Verlängerung der Halbwertszeit auf 25 bis 29 Stunden. Bei Leberinsuffizienz findet sich eine Erhöhung der freien Fraktion im Plasma.⁴

Klinische Studien

An den bisher mit Risperidon durchgeführten Studien waren mehr als 2000 Patienten beteiligt. Das Medikament ist vorläufig in erster Linie mit Haloperidol verglichen worden. In der Regel handelte es sich um Patienten, die an einer *chronischen Schizophrenie* gemäss dem «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-III-R) litten. Als Untersuchungsinstrumente dienten eta-

blierte Beurteilungsskalen (siehe Tabelle 1). Die meisten Studien dauerten acht Wochen.

Eine belgische Studie bei 44 hospitalisierten Patienten mit chronischer Schizophrenie ist bisher die längste kontrollierte Risperidon-Studie (12 Wochen). Während sechs Wochen konnte die doppelblind verabreichte Medikation (Risperidon oder Haloperidol) individuell angepasst werden. Am Ende dieser Phase betrug die durchschnittlichen Tagesdosen 12,0 mg Risperidon bzw. 10,3 mg Haloperidol. Anschliessend wurde die erreichte Dosis während sechs weiteren Wochen unverändert verabreicht. Die Beurteilung erfolgte anhand mehrerer Skalen. Gegenüber den Ausgangswerten verbesserte sich der Zustand der mit Risperidon Behandelten gemäss SADS-C, PANSS und NOSIE-30 (Abkürzungen vgl. Tabelle 1) signifikant. Auf der Subskala für Negativsymptome ergab sich keine Verbesserung. Im Vergleich mit der Haloperidol-Gruppe fanden sich nur marginale Unterschiede. Parkinson-Symptome nahmen in beiden Gruppen gemäss ESRS ab; die Patienten der Risperidon-Gruppe benötigten jedoch weit weniger Anti-Parkinson-Medikamente.⁵

In zwei grossen nordamerikanischen Multizenter-Studien erhielten Patienten mit chronischer Schizophrenie während acht Wochen doppelblind *Risperidon in einer Tagesdosis von 2, 6, 10 oder 16 mg oder Haloperidol (20 mg/Tag)*. Die *kanadische Studie* umfasste 135 Patienten, die unter anderem einen PANSS-Score zwischen 60 und 120 aufweisen mussten. Personen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, neurologischen Krankheiten (z.B. Epilepsie) oder Missbrauch psychoaktiver Substanzen wurden von der Studie ausgeschlossen. Praktisch alle Patienten hatten zuvor Neuroleptika erhalten, zumeist in hoher Dosierung. Ihre mittlere Krankheitsdauer betrug 21 Jahre. Nach einer einwöchigen Auswaschphase wurde die Dosis des Neuroleptikums während einer Woche aufgebaut und dann während sieben weiteren Wochen unverändert verabreicht. Bei einem Teil der Patienten (n= 42) musste die Auswaschphase unter Berücksichtigung der Psychopathologie verkürzt oder verlängert werden. Als Beurteilungsgrundlage dienten die PANSS sowie die CGI-Skala; extrapyramidale Symptome wurden mit Hilfe des ESRS erfasst (Abkürzungen siehe Tabelle 1). Nach acht Wochen war bei den Patienten, die *6 mg Risperidon täglich* erhielten, das weitaus beste Resultat erreicht; im Gegensatz zu allen anderen Behandlungsgruppen ergab sich bei diesen Patienten auch eine signifikante Besserung der negativen Symptome. Je nach Skala (PANSS und Teilskalen, Schweregrad der Erkrankung und Gesamtbeurteilung nach CGI) fanden sich aber auch für alle anderen Gruppen deutliche Besserungen gegenüber dem Ausgangswert. Wenn man z.B. eine Abnahme des PANSS-Gesamtscores um 20% als klinisch relevante Besserung annimmt, so erwiesen sich mit Ausnahme einer Dosierung (Risperidon 10 mg/Tag) alle der Placebobehandlung überlegen. Haloperidol in der gewählten fixen Dosis erbrachte gesamthaft weniger gute Resultate; auch trat die Wirkung bei den mit Risperidon Behandelten rascher ein. Nicht weniger als 65% der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, meistens wegen

unzureichender Wirkung. Auch in dieser Hinsicht schnitt die 6-mg-Tagesdosis von Risperidon am besten ab.

Je höher die Risperidondosis, desto häufiger waren auch *Parkinson-Symptome*. Ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe ergab sich jedoch nur für die 10-mg-Tagesdosis von Risperidon und für Haloperidol. Mit Risperidon behandelte Patienten benötigten bis zur Tagesdosis von 10 mg weniger Antiparkinson-Mittel als die Patienten der Haloperidol-Gruppe. In der Dosis von 6 bis 16 mg/Tag hatte Risperidon auch eine günstige Wirkung auf Dyskinesie. Haloperidol dagegen hatte keinen Einfluss auf die Spätdyskinesie.⁶ Die nach dem gleichen Verfahren durchgeführte *USA-Studie* umfasste 388 hospitalisierte Patienten. Es ergaben sich sehr ähnliche Resultate wie in der kanadischen Studie. Auch hier fällt auf, wie viele Patienten (53%) die Studie vorzeitig beendeten: Bei 36% aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer geschah dies wegen ungenügender Wirkung (am häufigsten in der Placebogruppe sowie bei Patienten, die täglich 2 mg Risperidon oder 20 mg Haloperidol erhielten). In der Schlussbeurteilung des Gesamtscores gemäss PANSS waren die Risperidon-Tagesdosen von 6, 10 und 16 mg sowie Haloperidol der Placebobehandlung signifikant überlegen. Die beiden höchsten Risperidon-Dosen ergaben auch im Vergleich mit Haloperidol ein statistisch signifikant besseres Resultat. Ein signifikanter Einfluss auf *negative Symptome* fand sich in dieser Studie für die 6-mg- und die 16-mg-Tagesdosis von Risperidon. Risperidon-Tagesdosen von 10 und 16 mg ergaben im Vergleich mit Placebo auf zwei verschiedenen Beurteilungsskalen signifikant häufiger eine Abnahme des Gesamtscores um mindestens 20%. Für Haloperidol und die 6-mg-Tagesdosis von Risperidon wurde nur auf der BPRS ein entsprechend signifikanter Unterschied zu Placebo gefunden. Auch in dieser Studie schien die Wirkung von Risperidon rascher einzutreten als diejenige von Haloperidol. Wie in der kanadischen Studie benötigten die Patienten mit zunehmender Risperidondosis auch mehr Anti-Parkinson-Mittel.⁷

In einer *europäischen Multizenterstudie*, in die 1362 Patienten mit chronischer Schizophrenie aufgenommen wurden, wurde Risperidon ebenfalls während acht Wochen mit Haloperidol verglichen. Bisher sind die Resultate dieser Studie erst summarisch publiziert worden: Risperidon-Ta-

Tabelle 1: In den Studien verwendete Beurteilungsskalen

Beurteilung von Schizophrenie-Symptomen

BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impressions
NOSIE-30	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia
SADS-C	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Change Version
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms

Extrapyramidale Symptome

ESRS	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
SARS	Simpson and Angus Rating Scale

gesdosen von 4 oder 8 mg waren wirksamer als 1 mg Risperidon oder 10 mg Haloperidol täglich.⁸

In einer kleinen, vier Wochen dauernden Studie ist Risperidon auch mit Clozapin verglichen worden. In diese Doppelblindstudie wurden Patienten mit akuten Schizophrenie-Symptomen aufgenommen. Die grosse Mehrzahl der Patienten litt an einer paranoiden Schizophrenie, bei acht Behandelten lautete die Diagnose «schizoaffektive Psychose». 20 Patienten erhielten 4 mg Risperidon, 19 Patienten 8 mg Risperidon und 20 Patienten 400 mg Clozapin täglich. Zwischen den verschiedenen Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der antipsychotischen Wirksamkeit. Auch die Beurteilung der extrapyramidalen Symptome (mittels der SARS) zeigte gesamthaft keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In dieser Studie schieden ungewöhnlich viele Patienten (28 von insgesamt 59) vorzeitig aus. In den Risperidon-Gruppen erfolgte dies häufig wegen ungenügender Wirkung, in der Clozapin-Gruppe war mehrfach ein exzessiver Speichelfluss für den vorzeitigen Studienabbruch verantwortlich.⁹

Kontrollierte Studien der Langzeitwirkung von Risperidon liegen bisher nicht vor. Gemäss einer offenen Studie hielt eine innerhalb von vier Wochen erreichte Besserung bei 111 chronisch Schizophrenen nach 12 Monaten noch an (durchschnittliche Risperidon-Dosis 8,2 mg/Tag).¹⁰

Weitere Indikationen

Zur Frage, ob Risperidon Parkinson-Patienten helfen kann, die infolge einer Levodopa-Behandlung visuelle Halluzinationen haben, liegen zwei Kurzberichte vor. Beide fanden bei je sechs Patienten eine gute Wirkung gegen die Halluzinationen;^{11,12} nach dem einen Bericht war diese günstige Wirkung jedoch von einer deutlichen Verschlechterung der Parkinson-Symptome begleitet.¹²

Nach einem weiteren Kurzbericht kann Risperidon auch bei manischen Symptomen infolge von AIDS zu einer Besserung führen, ohne extrapyramidale Probleme zu verursachen.¹³

Unerwünschte Wirkungen

In der empfohlenen Dosierung (4 bis 8 mg täglich) verursacht Risperidon wahrscheinlich weniger extrapyramidale Symptome als viele andere Neuroleptika. Es ist allerdings in dieser Hinsicht bisher praktisch nur mit Haloperidol verglichen worden. Bei Anwendung höherer Dosen (ab etwa 10 mg/Tag) steigt das Risiko extrapyramidaler Effekte (Tremor, Rigor, Unruhe).^{6,7}

Bei etwa einem Viertel der Behandelten hat Risperidon eine sedative Wirkung (Schläfrigkeit, Benommenheit, Konzentrationsschwäche); Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Brechreiz werden ebenfalls häufig beobachtet. Wegen seiner α -blockierenden Eigenschaften kann Risperidon (besonders initial und bei älteren Leuten) orthostatische Beschwerden und Tachykardie hervorrufen. Infolge des Anstiegs des Prolaktinspiegels kann es zu Störungen der Menstruation und der Sexualfunktion kommen. Wie andere Neuroleptika kann offenbar auch Risperidon ein malignes neuroleptisches Syndrom auslösen. Es wurden bereits mehrere Fälle beschrieben, bei denen es

zu einer solchen lebensbedrohlichen Komplikation infolge von Risperidon gekommen ist.^{14,15}

Bisher ist dagegen weder über Spätdyskinesien noch über Agranulozytose unter Risperidon berichtet worden. Überdosierungen mit Dosen zu 300 mg sind vorgekommen, die damit verbundenen Komplikationen liessen sich aber unter Kontrolle bringen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Risperidon (Risperdal[®]) ist als Tabletten zu 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg erhältlich. Es ist kassenzulässig. Zuerst sollen alle Patienten – sowohl in akuten wie in chronischen Situationen – mit zweimal 1 mg Risperidon pro Tag behandelt werden. Die Dosis kann innerhalb von drei Tagen auf zweimal 3 mg täglich gesteigert werden. Für viele Patienten entspricht diese Tagesdosis von 6 mg dem Optimum. Die Herstellerfirma nennt 16 mg als maximale Tagesdosis; bereits ab 10 mg/Tag ist jedoch mit einem höheren Risiko extrapyramidaler Effekte zu rechnen. Risperidon soll Jugendlichen bis zu 15 Jahren, schwangeren und stillenden Frauen sowie Personen über 65 Jahren nicht verschrieben werden, da noch nicht genügend entsprechende Erfahrungen vorhanden sind. Bei eingeschränkter Funktion von Nieren oder Leber soll die Dosis auf die Hälfte reduziert werden. Ob Risperidon wie andere Neuroleptika die Krampfschwelle bei Epileptikern senkt, ist nicht bekannt.

Die Kosten einer Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis von 6 mg betragen CHF 299.35 pro Monat. Zum Vergleich: Haloperidol (Haldol[®], 10 mg/Tag) kostet nur CHF 64.60, Clozapin (Leponex[®], 200 mg/Tag) CHF 111.90 pro Monat. Die Behandlung mit einem der letzteren Neuroleptika verursacht allerdings in der Regel gewisse Zusatzkosten (Anti-Parkinsonmittel bzw. Leukozytenkontrolle).

Kommentar

Mögliche Vorteile von Risperidon sind das Fehlen von bedeutsamen extrapyramidalen Effekten bei guter antipsychotischer Wirksamkeit und eine gegenüber anderen Neuroleptika verbesserte Wirkung bei «negativen» Symptomen. Diese besonderen Eigenschaften sind jedoch bisher fast nur im Vergleich mit fixen Haloperidol-Dosen dokumentiert worden. Um optimal zu wirken, muss aber Haloperidol ebenfalls individuell dosiert werden; die in den nordamerikanischen Studien verwendete Tagesdosis von 20 mg wird zudem heute als verhältnismässig hoch angesehen. Auch handelt es sich bei Haloperidol um ein Medikament, das vergleichsweise häufig extrapyramidale Störungen verursacht und «negative» Symptome wenig beeinflusst. Der bisher vorhandene Vergleich mit Clozapin ist zu wenig umfangreich, als dass der Stellenwert dieser beiden Medikamente festgelegt werden könnte. Im weiteren ist zu bedenken, dass Studien von acht bis höchstens zwölf Wochen Dauer bei einer chronischen Krankheit, wie sie die Schizophrenie darstellt, nur bedingt aussagekräftig sind. Die wichtige Frage, ob Risperidon selbst keine Spätdyskinesien verursacht und allenfalls zur Besserung vorhandener Dyskinesien beitragen kann, kann noch

nicht verbindlich beantwortet werden. Ob die Nebenwirkungen von Risperidon gesamthaft so gering sind, dass sich die Compliance schizophrener Kranker verbessern lässt, ist noch kaum untersucht. Ein Depot-Präparat, wie es von vielen Neuroleptika zur Verfügung steht, fehlt bei Risperidon vorläufig.

Das neue Medikament kann bei Kranken, die unerträgliche extrapyramidale Nebenwirkungen anderer Neuroleptika oder ausgeprägte «negative» Symptome haben, in Betracht gezogen werden. Besonders auch wegen des exorbitanten Preises kann die Indikation zur Zeit kaum weiter gefasst werden.

Literatur

- 1 Van Putten T. Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 67-72
- 2 Meltzer HY et al. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1989; 238: 332-9
- 3 Marder SR, Van Putten T. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 865-7
- 4 Grant S, Fitton A. Drugs 1994; 48: 253-73
- 5 Claus A et al. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 295-305
- 6 Chouinard G et al. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 25-40
- 7 Marder SR, Meibach RC. Am J Psychiatry 1994; 151: 825-35
- 8 Müller-Spahn F et al. Clin Neuropharmacol 1992; 15 (Suppl 1): 90A
- 9 Heinrich K et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994; 18: 129-37
- 10 Mertens C in: Kane JM, ed. Risperidone: major progress in anti-psychotic treatment. Oxford: Oxford Clinical Communications, 1991: 44-8
- 11 Meco G et al. Lancet 1994; 343: 1370-1
- 12 Ford B et al. Lancet 1994; 344: 681
- 13 Singh AN, Catalan J. Lancet 1994; 344: 1029-30
- 14 Webster P, Wijeratne C. Lancet 1994; 344: 1228-9
- 15 Raitasuo V et al. Lancet 1994; 344: 1705

In eigener Sache

Im Zeitalter der weltweiten Kommunikation

Seit kurzem kann man sich auch im Internet über unsere Aktivitäten informieren. Wir möchten aber auch die alt-hergebrachten Kommunikationswege nicht vernachlässigen. Da sich einiges geändert hat, folgt hier eine Zusammenstellung unserer Adressen und Dienstleistungen.

Am besten erreichen Sie uns mit folgenden Adressen:

Post

Infomed-Verlags-AG
Postfach 528
9501 Wil

Telefon

073 - 25 03 66

Die alte Telefonnummer 23 81 11 funktioniert bis auf weiteres auch noch.

Telefax

073 - 25 03 77

Die alte Telefaxnummer 23 81 21 funktioniert bis auf weiteres auch noch.

NB: Alle Telefon- und Telefaxnummern werden am 30. März 1996 auf siebenstellige Rufnummern geändert. Wir werden Sie rechtzeitig informieren.

E-MAIL

INTERNET: infomed@ping.ch

COMPUSERVE: 100121,2210

INTERNET / WORLD WIDE WEB

An der Adresse

<http://www.io.org> ~ infomed

(ohne Abstände!) werden Sie in Zukunft Zusammenfassungen aktueller und früherer pharma-kritik-Nummern und weitere Informationen über unsere Aktivitäten finden. Wir sind Ihnen dankbar, wenn Sie allfällige Fragen oder Kommentare an unsere e-mail-Adresse (infomed@ping.ch) senden.

info-pharma

Wenn Sie Fragen zur Pharmakotherapie haben, können Sie diese ebenfalls an die oben genannten pharma-kritik-Adressen senden. Wir werden uns bemühen, Ihnen weiterhin nicht nur unabhängige, sondern auch möglichst zuverlässige Informationen zu vermitteln.

Diese Nummer wurde am 29. August 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiter dieser Nummer:

Dr. Andreas Frei, Psychiatrische Universitätsklinik, CH-4025 Basel

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Renata Majstorovic
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil, Telefon (073) 25 03 66
Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.