

Schizophrenie

Antipsychotika der ersten und zweiten Generation im Vergleich

In einer großen Metaanalyse wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation verglichen. Das Ergebnis zeigt, dass die allgemeine Aussage, Substanzen der zweiten Generation würden die Negativsymptomatik besser beeinflussen und weniger extrapyramidal-motorische Störungen verursachen, so nicht haltbar ist. Vielmehr ist eine differenzierte Betrachtung jeder einzelnen Substanz angezeigt.

Als Hauptvorteile der Antipsychotika der zweiten Generation gelten eine bessere Wirkung, insbesondere gegenüber der Negativsymptomatik, sowie

eine geringere Rate extrapyramidal-motorischer Störungen. Nicht zuletzt aufgrund der meist höheren Kosten der Antipsychotika der zweiten Generation

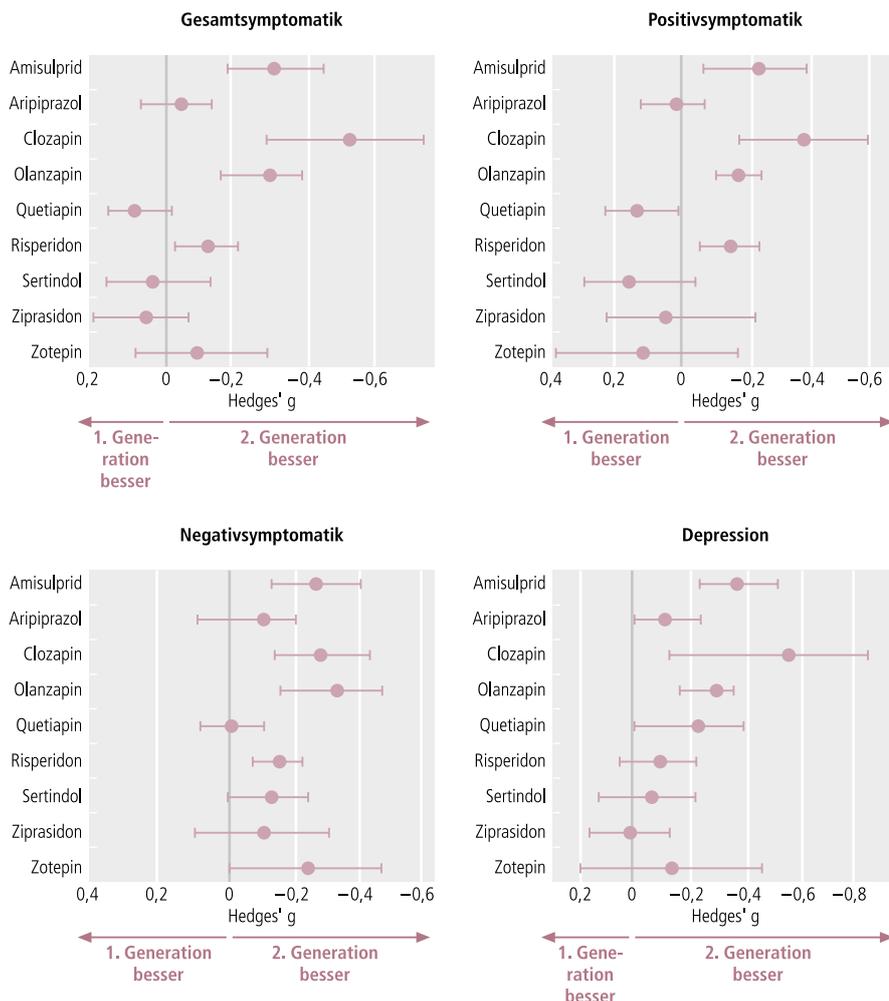


Abb. 1. Ergebnisse der Metaanalyse von Leucht et al. zur Wirksamkeit antipsychotischer Arzneimittel der zweiten Generation im Vergleich zur ersten Generation

werden diese Vorteile aber immer wieder in Frage gestellt.

Nun wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, in der die Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation verglichen wurden. Einbezogen wurden 150 doppelblinde, randomisierte klinische Studien mit mehr als 21 533 Schizophrenie-Patienten. Die meisten Studien (81 %) dauerten bis zu 12 Wochen, nur 8 % länger als 6 Monate. Der Fokus der Analyse lag auf der Gesamtbesserung der schizophrenen Symptomatik, außerdem wurden Wirkungen auf Positiv- und Negativsymptomatik sowie auf depressive Verstimmungen differenziert betrachtet. Bei der Verträglichkeit wurden vor allem Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störungen, Gewichtszunahme und Sedierung verglichen.

Besserung der Gesamtsymptomatik

Für Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon ergab sich eine signifikant bessere Wirksamkeit mit einer Number needed to treat, um einen zusätzlichen Responder zu haben, zwischen 6 für Amisulprid und 15 für Risperidon (Abb. 1).

Dagegen waren fünf der untersuchten Antipsychotika der zweiten Generation (Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin) nicht signifikant besser wirksam als die Vergleichssubstanzen der ersten Generation. In 95 der 150 Studien war Haloperidol die Vergleichssubstanz, aber auch Chlorpromazin (n=28), Perphenazin (n=5), Fluphenazin (n=4), Flupentixol (n=3), Perazin (n=3) und weitere dienten als Vergleich.

Einfluss auf Positiv- und Negativsymptome

Die vier Antipsychotika der zweiten Generation mit signifikant besserer Wirksamkeit, also Amisulprid, Clozapin,

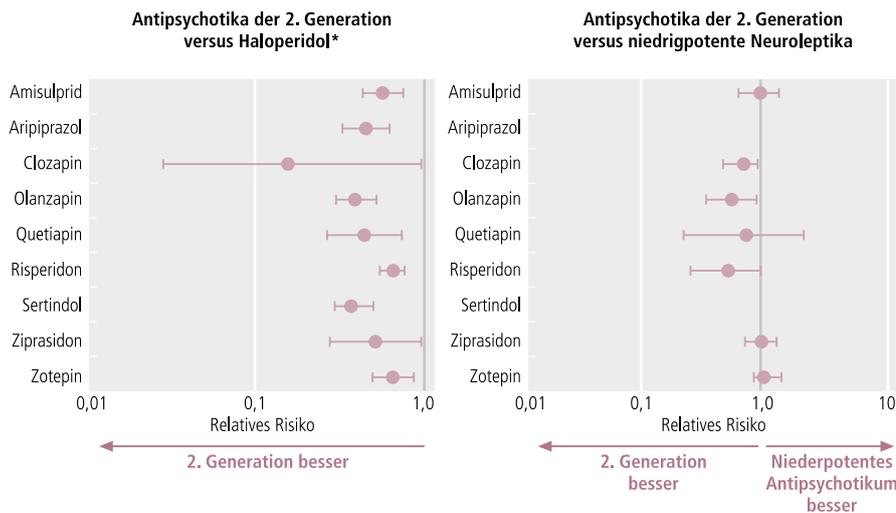


Abb. 2. Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störungen von Antipsychotika der zweiten Generation verglichen mit Haloperidol und niedrigpotenten Neuroleptika (*plus Antiparkinson-Therapie)

Olanzapin und Risperidon, verbesserten sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptomatik signifikant stärker als die Antipsychotika der ersten Generation (Abb. 1). Bei den anderen Substanzen der zweiten Generation zeigte sich weder bei der Positiv- noch bei der Negativsymptomatik ein signifikanter Vorteil zugunsten der neueren Substanzen. Ein leicht abweichendes Ergebnis zeigte sich für die Verbesserung depressiver Verstimmungen: Hier waren Amisulprid, Clozapin, Aripiprazol und Quetiapin den älteren Substanzen überlegen, wohingegen für Risperidon kein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden konnte (Abb. 1).

Vergleich der Nebenwirkungen

Antipsychotika der ersten Generation werden unterteilt in hoch- und niedrigpotente Neuroleptika. Diese unterscheiden sich insbesondere in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen. Daher wurde auch die Auswertung der unerwünschten Wirkungen in dieser Metaanalyse differenziert vorgenommen, einmal als Vergleich gegenüber Haloperidol und einmal gegenüber niedrigpotenten Neuroleptika.

Extrapyramidal-motorische Störungen. Mit sämtlichen Antipsychotika der zweiten Generation traten weniger extrapyramidal-motorische Störungen auf als mit Haloperidol (Abb. 2). Vergleicht

man die neueren Antipsychotika aber mit den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation, fällt der Vergleich anders aus: Nur Clozapin, Olanzapin und Risperidon zeigten signifikant weniger extrapyramidal-motorische Störungen als Haloperidol.

Tab. 1. Gewichtsveränderung [kg] mit Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Haloperidol und niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation (K. A. = keine Angabe)

	Gewichtsveränderung [kg] (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Vergleich mit Haloperidol		
Amisulprid	+0,9 (0,2; 1,6)	0,012
Aripiprazol	+0,6 (-0,12; 1,2)	0,071
Clozapin	+3,4 (2,0; 4,9)	<0,0001
Olanzapin	+3,3 (2,2; 4,4)	<0,0001
Quetiapin	+1,4 (0,9; 2,4)	<0,0001
Risperidon	+3,3 (0,2; 6,4)	0,040
Sertindol	+0,1 (-1,2; 1,3)	0,887
Ziprasidon	+2,7 (1,7; 3,7)	<0,0001
Zotepin	+2,7 (1,7; 3,7)	<0,0001
Vergleich mit niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation		
Amisulprid	+0,3 (-3,6; 4,2)	0,881
Aripiprazol	K. A.	K. A.
Clozapin	+0,3 (-1,6; 2,2)	0,753
Olanzapin	K. A.	K. A.
Quetiapin	+0,5 (-1,0; 2,0)	0,518
Risperidon	K. A.	K. A.
Sertindol	K. A.	K. A.
Ziprasidon	-1,1 (-2,3; 0,2)	0,087
Zotepin	+1,0 (-0,9; 2,9)	0,306

rungen als niedrigpotente Neuroleptika der ersten Generation. Nur bei Clozapin beruht dieser Unterschied auf mehr als zwei Studien (Abb. 2).

Gewichtszunahme. Bei den meisten Substanzen der zweiten Generation wurde im Vergleich zu Haloperidol eine stärkere Gewichtszunahme beobachtet, so bei Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Zotepin. Lediglich bei Aripiprazol und Ziprasidon ergab sich keine höhere Gewichtszunahme (Tab. 1).

Im Vergleich zu den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation ergaben sich keine signifikanten Gewichtszunahmen (Tab. 1).

Sedierung. Signifikant stärker sedierend im Vergleich zu Haloperidol waren in der Metaanalyse Clozapin, Quetiapin und Zotepin. Aripiprazol war dagegen signifikant weniger sedierend als Haloperidol (Tab. 2).

Tab. 2. Relatives Risiko für Sedierung mit Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Haloperidol und niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation (K. A. = keine Angabe)

	Relatives Risiko für Sedierung (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Vergleich mit Haloperidol		
Amisulprid	0,69 (0,15; 3,13)	0,634
Aripiprazol	0,65 (0,45; 0,95)	0,024
Clozapin	1,50 (1,01; 2,23)	0,043
Olanzapin	0,95 (0,82; 1,10)	0,507
Quetiapin	2,07 (1,01; 4,27)	0,047
Risperidon	0,86 (0,70; 1,05)	0,137
Sertindol	0,77 (0,44; 1,34)	0,360
Ziprasidon	1,59 (0,82; 3,08)	0,169
Zotepin	1,86 (1,04; 3,33)	0,037
Vergleich mit niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation		
Amisulprid	K. A.	K. A.
Aripiprazol	K. A.	K. A.
Clozapin	1,32 (1,10; 1,59)	0,003
Olanzapin	0,68 (0,41; 1,12)	0,132
Quetiapin	0,49 (0,23; 1,03)	0,061
Risperidon	2,59 (0,29; 22,94)	0,393
Sertindol	K. A.	K. A.
Ziprasidon	0,67 (0,44; 1,01)	0,055
Zotepin	1,09 (0,69; 1,73)	0,719

Im Vergleich zu den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation war nur Clozapin stärker sedierend (Tab. 2).

Diskussion, Fazit

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen insbesondere, dass weder die Antipsychotika der ersten noch der zweiten Generation eine wirklich homogene Gruppe sind und sich in vie-

len Eigenschaften unterscheiden, darunter Wirksamkeit, Nebenwirkungen und auch Kosten (inzwischen sind auch bei manchen Substanzen der zweiten Generation Generika verfügbar).

Die Autoren betonen daher in ihrer Diskussion, dass eine Verallgemeinerung der Unterschiede zwischen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation nicht möglich ist, viel-

mehr sei eine individuelle Betrachtung der Substanzen und somit eine individuelle Therapieentscheidung nötig.

Quelle

Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31–41.

Bettina Christine Martini,
Legau

Schizophrenie

Risikofaktoren für einen Therapieabbruch bei Erstepisode-Patienten

Von 400 Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode, die randomisiert einer einjährigen Therapie mit Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon zugeteilt worden waren, brachen 28,8 % die Behandlung entgegen dem ärztlichen Rat vorzeitig ab. Ein geringer Behandlungserfolg und die Nichteinhaltung der Medikamenteneinnahme waren unabhängige Prädiktoren für den Behandlungsabbruch. Non-Compliance fand sich am häufigsten bei Patienten mit Substanzmissbrauch, mit einer fortbestehenden Depression, mit höheren kognitiven Leistungen zu Beginn der Studie und bei Remission.

Non-Compliance bei Patienten mit der ersten schizophrenen Episode ist ein bekanntes Problem. Naturalistische Studien zeigen, dass innerhalb eines Jahres nach Beginn der Behandlung bis zu 60 % der Patienten ihre Medikamente nicht wie vorgeschrieben einnehmen. Eine suboptimale Behandlung vergrößert das Risiko für einen Rückfall, eine unzureichende funktionelle Verbesserung und für beeinträchtigende therapieresistente Symptome.

In einer doppelblinden Studie über 52 Wochen wurden Risikofaktoren für einen Behandlungsabbruch gegen den ärztlichen Rat bei Patienten mit der ersten schizophrenen Episode identifiziert. In den Jahren 2002 bis 2004 wurden in 26 US-amerikanischen und kanadischen Zentren 16- bis 40-jährige Patienten mit der DSM-IV-Diagnose einer Schizophrenie, schizophreniformen oder einer schizoaffektiven Störung eingeschlossen. Die Patienten hatten einen Score von ≥ 4 bei wenigstens einem Psychose-Item der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) und von

≥ 4 (mäßig krank) auf der Clinical Global Impression Scale, Teil: Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Ausgeschlossen waren Patienten, die von der vorhergehenden Episode mehr als 3 Monate remittiert waren, die länger als 5 Jahre erkrankt waren und die für mehr als 16 Wochen mit einem Antipsychotikum vorbehandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit flexiblen Dosen von Olanzapin (2,5–20 mg/d), Quetiapin (100–800 mg/d) oder Risperidon (0,5–4 mg/d) zugeteilt. Primäre Zielparameter waren *Behandlungsabbruch* entgegen dem ärztlichen Rat und *Fremdbeurteilung der Medikamenteneinnahme* (Patient nimmt Medikation $< 25\%$ [Skalenwert 1], 25–50% [2], 50–75% [3], 75–100% [4] der Behandlungszeit).

Mögliche Risikoparameter für einen Behandlungsabbruch wurden in folgenden Bereichen gesucht:

- Krankheitseinsicht und Einstellung zu einer Therapie mithilfe des Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ)

- Behandlungserfolg mithilfe der PANSS (Score ≤ 3 bei allen Items), der CGI-S (Score von ≤ 3 = leicht krank) und der Calgary Depression Scale für Schizophrenia
- Verträglichkeit der Behandlung
- Alkohol- und Substanzmissbrauch
- Neurokognitive Funktionen

Die 400 eingeschlossenen Patienten ließen sich am Ende der Studie in 3 Gruppen einteilen:

- Patienten mit regulärem Studienabschluss (n=119),
- Patienten, die gegen den ärztlichen Rat abgebrochen haben (n=115), und
- Patienten, die aus anderen Gründen ausschieden oder mit ärztlichem Einverständnis die Therapie beendet oder umgestellt (n=166) haben und daher nicht ausgewertet wurden.

Insgesamt brachen 28,8 % der Patienten die Behandlung entgegen dem ärztlichen Rat ab. Die Abbruchraten in den drei Behandlungsarmen waren ähnlich. Signifikante Risikofaktoren für einen Behandlungsabbruch waren unabhängig voneinander *geringes Ansprechen* auf die Therapie und *Non-Compliance* (Abb. 1). Unabhängig vom Ansprechen auf die Behandlung bedeutete jeder Punkt Verbesserung auf der Skala zur Beurteilung der Medikamenteneinnahme (von 1 bis 4) eine Reduktion der Abbruchrate um 30 %.

Die stärksten Vorzeichen für Non-Compliance waren Substanzmissbrauch und das Fortbestehen einer Depression. Höhere kognitive Leistungen bei Einschluss in die Studie und Remission im Verlauf waren ebenfalls signifikante Vorzeichen für Non-Compliance. Dagegen hatten