

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Schizophrenie

Antipsychotika reduzieren Rückfallrisiko

Eine bis zu zweijährige Behandlung mit Antipsychotika vermindert das Rückfallrisiko bei Patienten mit Schizophrenie signifikant, so das Ergebnis einer aktuellen Metaanalyse mit Daten von über 6 000 Patienten. Dennoch stehen dem breiten Einsatz der Wirkstoffe Fragen zur Langzeitverträglichkeit einer antipsychotischen Therapie gegenüber.

Das Leben eines Menschen, der an Schizophrenie leidet, wird durch die Erkrankung stark und häufig lebenslang beeinträchtigt. In der akuten Phase einer Psychose ist der Einsatz von Antipsychotika unumstritten. Allerdings erleiden etwa 80% der Betroffenen innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem Absetzen der Medikamente einen Rückfall. Die Frage, ob die Patienten deshalb eine dauerhafte Therapie mit Antipsychotika erhalten sollen, wird bislang kontrovers beurteilt. Bedenken gegenüber einer langfristigen antipsychotischen Therapie betreffen die unerwünschten Wirkungen der eingesetzten Arzneimittel wie Bewegungsstörungen oder Gewichtszunahme sowie die Be-

handlungskosten. Außerdem erleiden zwar viele, aber eben nicht alle Patienten eine erneute psychotische Episode.

Metaanalyse

Um die Diskussion pro oder kontra antipsychotische Erhaltungstherapie bei Patienten mit Schizophrenie mit neuen Fakten weiterzubringen, wurde eine große Metaanalyse zum Einsatz von Antipsychotika zur Rückfallprophylaxe initiiert [1]. Einbezogen wurden die Daten von 6493 Schizophrenie-Patienten aus 65 klinischen Studien, die zwischen 1959 und 2011 publiziert wurden. Primärer Endpunkt der Auswertung war die Rückfallhäufigkeit der Patienten innerhalb eines Jahres nach einer akuten

Psychose mit antipsychotischer Therapie oder Placebo.

Ergebnisse

Die antipsychotische Therapie senkte das Rückfallrisiko signifikant: Bei den Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, erlitten 64% im ersten Jahr eine erneute psychotische Episode gegenüber nur 27% der Patienten, die weiterhin mit Psychopharmaka behandelt wurden (Risikoquotient [Risk-Ratio, RR]: 0,40; 95%-Konfidenzintervall: 0,33–0,49). Dementsprechend müssten nur drei Patienten zwölf Monate lang weiterhin mit Antipsychotika behandelt werden, um einen Rückfall zu verhindern. Auch eine erneute stationäre Aufnahme war bei den Verum-Patienten signifikant seltener nötig (10% vs. 26%; Risk-Ratio: 0,38; 95%-KI: 0,27–0,55). Zudem zeigte sich tendenziell, dass unter Verum-Therapie weniger aggressives Verhalten auftritt und die Lebensqualität etwas besser ist als unter Placebo. Die Studienergebnisse deuten allerdings an, dass die gute Effektivität der Antipsychotika mit der Zeit nachlassen kann (Abb. 1).

Unerwünschte Wirkungen wurden erwartungsgemäß auch in der Metaanalyse häufiger unter der antipsychotischen Therapie als unter Placebo gesehen. Zum Beispiel entwickelten signifikant mehr Patienten unter der aktiven Medikation Bewegungsstörungen (16% vs. 9%; RR: 1,55; 95%-KI: 1,25–1,93) und Gewichtszunahme (10% vs. 6%; RR: 2,07; 95%-KI: 2,31–3,25) sowie Sedierung (13% vs. 9%; RR: 1,50; 95%-KI: 1,22–1,84).

Weitere Ergebnisse der Studie waren, dass das Rückfallrisiko unabhängig davon war, ob die Patienten erstmals oder schon häufiger psychotische Episoden hatten, und auch ob die antipsychotische Therapie abrupt abgesetzt oder ausgeschlichen wurde. Antipsychotische Depot-Präparationen waren in der

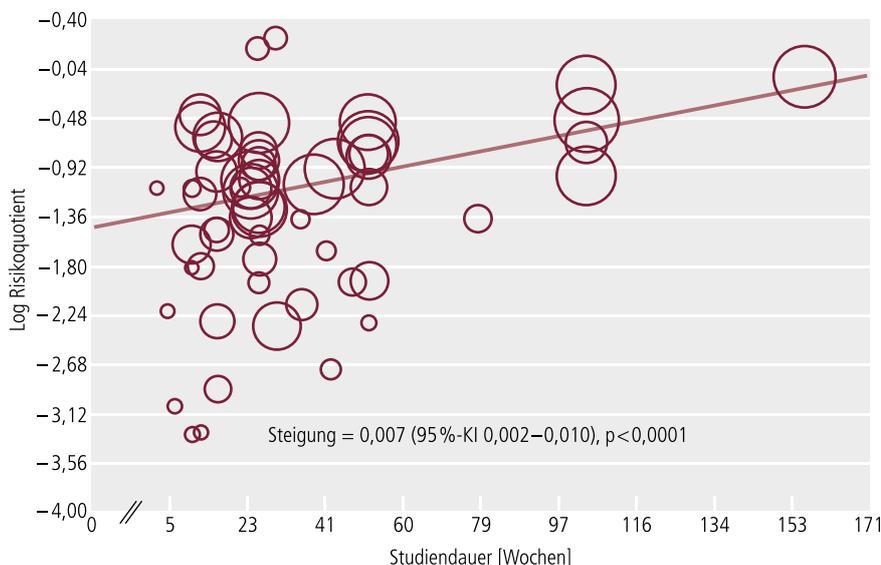


Abb. 1. Effektivität einer antipsychotischen Erhaltungstherapie bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Placebo in Abhängigkeit von der Studiendauer (die Größe der Kreise steht für die Gewichtung der jeweiligen Studie) [1]

Rückfallprophylaxe besser wirksam als orale nicht verzögernd freisetzende Formen (RR: 0,31 vs. 0,46; $p=0,03$), wobei mit Depotformen von Haloperidol und Fluphenazin die stärkste Risikoreduktion beobachtet wurde. In der Gesamtheit ergaben sich keine Unterschiede in der Effektivität alter und neuer Antipsychotika, das Nebenwirkungsspektrum unterschied sich jedoch wie zu erwarten: Ältere Substanzen verursachten häufiger Bewegungsstörungen, neuere häufiger Gewichtszunahmen.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen signifikant die Wirksamkeit der medikamentösen Rückfallprophylaxe nach einer psychotischen Episode unabhängig von der

Häufigkeit bisheriger Episoden. Dennoch bleiben Fragen offen: In den Studien wurden die Patienten maximal zwei Jahre nachbeobachtet, wobei bereits in diesem Zeitraum eine nachlassende Wirkung beobachtet wurde. Schizophrenie ist aber in der Regel eine lebenslange Erkrankung. Der guten Effektivität stehen zudem Fragen zur Langzeitverträglichkeit der Antipsychotika gegenüber, dabei sollte nicht nur an Bewegungsstörungen und Gewichtszunahme gedacht werden, sondern auch an kognitive Veränderungen und Antriebslosigkeit, die die Teilnahme am sozialen Leben beeinträchtigen können, wie in einem begleitenden Kommentar in der gleichen Ausgabe des „Lancet“ betont wird [2]. Zudem sei unbekannt, ob die Patienten die akti-

ve oder die Plazebo-Therapie bevorzugen. Nichtpharmakologische Therapieformen sollten weiterhin berücksichtigt werden. Studien zur nichtpharmakologischen Therapie kämen vergleichsweise zu kurz, weil keine Mittel für den hohen Aufwand, den sie bedeuten würden, zur Verfügung stehen, so der Autor des begleitenden Kommentars.

Quellen

1. Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
2. Van Os J, et al. Antipsychotic drugs for prevention of relapse. *Lancet* 2012;379:2030–1.

Bettina Christine Martini,
Legau

Schizophrenie

Lurasidon wirksam in der Akutbehandlung

In einer 6-wöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer akuten Schizophrenie randomisiert Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag), Olanzapin (15 mg/Tag) oder Plazebo. Nach sechs Wochen hatten sich unter der Behandlung mit beiden Dosen von Lurasidon und mit Olanzapin der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), die Scores der Subskalen der PANSS sowie der Score des klinischen Gesamteindrucks, Teil „Schweregrad der Erkrankung“ (Clinical global impression – severity of illness, CGI-S), signifikant stärker gebessert als unter Plazebo. Die Lurasidon-Dosis von 120 mg/Tag war nicht wirksamer als die von 40 mg/Tag, führte jedoch zu einem häufigeren Auftreten von Akathisie. Die Änderungen des PANSS-Gesamtscores und des CGI-S-Scores unter Lurasidon und Olanzapin unterschieden sich nicht signifikant.

Der Wirkstoff Lurasidon gehört zu den sogenannten atypischen Antipsychotika. Charakteristisch für diese Substanzen ist, dass sie potentere Serotonin-5-HT₂- als Dopamin-D₂-Antagonisten sind. In Rezeptorstudien war auch Lurasidon ein potenter Antagonist des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit einer Inhibitionskonstante (K_i) von 0,47 und ein schwächerer Antagonist des D₂-Rezeptors (K_i 0,99). Die Affinität für den 5-HT₇-Rezeptor (K_i 0,49) ist nahezu ebenso hoch wie für den 5-HT_{2A}-Re-

zeptor, die Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor dagegen deutlich schwächer (K_i 6,4).

Lurasidon wurde im November 2010 in den USA zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen (Latuda®). Bei der vorliegenden 6-wöchigen Doppelblindstudie handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit dem primären Ziel, die Wirksamkeit zweier Dosen von Lurasidon (40 und 120 mg/Tag) im Vergleich mit Plazebo zu untersuchen. Die Studie wurde von Januar 2008 bis Juni 2009

von 52 Zentren in Kolumbien, Litauen, Asien (Indien, Philippinen) und den USA durchgeführt.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden stationäre männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit der Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV. Die Erkrankung musste seit mindestens einem Jahr bestehen und die Dauer des Klinikaufenthalts wegen der akuten Exazerbation durfte nicht länger als zwei Wochen sein. Weitere Einschlusskriterien waren: ein CGI-S-Score von ≥ 4 (mäßig krank und schwerer) und ein PANSS-Gesamtscore von ≥ 80 , wobei wenigstens zwei der folgenden Items einen Score von ≥ 4 haben mussten: Wahnvorstellungen, formale Denkstörung, Halluzination, ungewöhnliche Denkinhalte und Misstrauen/Verfolgungswahn.

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert einem der vier Behandlungsarme zugewiesen: 40 mg/Tag Lurasidon, 120 mg/Tag Lurasidon, 15 mg/Tag Olanzapin und Plazebo. Der Olanzapin-Arm wurde zur Überprüfung der Testempfindlichkeit einbezogen. Die Patienten der beiden Lurasidon-Arme erhielten zu Behandlungsbe-