

Effektstärken vergleichbar, Unterschiede bei den Nebenwirkungen

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Eine Netzwerk-Metaanalyse zu 32 älteren und neueren Antipsychotika für die Behandlung akuter Schizophrenie-Episoden ergab bei der Gesamtsymptomatik bessere Effekte als Placebo mit etwas unterschiedlichen Effektstärken. Größer sind die Differenzen bei den Nebenwirkungen.

Antipsychotika sind Arzneimittel der ersten Wahl in der Schizophrenie-Therapie und entfalten ihre therapeutischen Effekte auf die verschiedenen Positiv- und Negativsymptome mit je nach Substanz etwas unterschiedlicher Beeinflussung von zentralen Neurotransmittersystemen. Dementsprechend unterscheiden sie sich mehr oder weniger stark in ihrer klinischen Wirksamkeit als auch den Nebenwirkungen. Um die ärztliche Entscheidung für oder gegen ein Antipsychotikum beim individuellen Patienten auf einem möglichst aktuellen Evidenzstand zu erleichtern, erarbeitete ein internationales Expertenteam einen systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse unter Einbeziehung der beiden neu zugelassenen Antipsychotika Brexpiprazol und Cariprazin sowie von einigen älteren, bisher in Metaanalysen noch nicht berücksichtigten Antipsychotika der ersten Generation.

Methodik und Ergebnisse

In den systematischen Review wurden 402 Placebo-kontrollierte oder Head-to-Head-Studien mit 53 463 erwachsenen Teilnehmern und 32 Antipsychotika in der Therapie von akuten Symptomen einer Schizophrenie oder vergleichbaren Erkrankungen einbezogen. Ausgeschlossen waren unter anderem Studien mit Patienten in einem ersten psychotischen Schub oder Patienten mit überwiegender Negativ- und/oder Depressionssymptomatik.

Primäres Zielkriterium war die Veränderung der Gesamtsymptomatik, gemessen anhand von standardisierten Messskalen wie der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Die Unterschiede wurden als standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) mit 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben.

Die Effektgrößenschätzungen ergaben insgesamt bessere Ergebnisse für alle Antipsychotika im Vergleich zu Placebo, wenngleich bei sechs Substanzen in nicht signifikantem Ausmaß. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen lagen zwischen $-0,89$ (95%-CrI $-1,08$ bis $-0,71$) für Clozapin und $-0,03$ (95%-CrI $-0,59$ bis $0,52$) für Levomepromazin. Der Vergleich zwischen den Antipsychotika zeigte für Clozapin, Amisulprid, Zotepin, Olanzapin und Risperidon eine signifikant stärkere Besserung der Gesamtsymptomatik als mit vielen anderen Substanzen; für die weiteren paarweisen Vergleiche ergaben sich meistens nur geringe Unterschiede.

Weitere Analysen ergaben im Vergleich zu Placebo

- bei der Veränderung der *Positivsymptomatik* SMD zwischen $-0,69$ (95%-CrI $-0,86$ bis $-0,52$) für Amisulprid und $-0,17$ (95%-CrI $-0,31$ bis $-0,04$) für Brexpiprazol
- bei der Veränderung der *Negativsymptomatik* SMD zwischen $-0,62$ ($-0,84$ bis $-0,39$) für Clozapin und $-0,10$ ($-0,45$ bis $0,25$) für Flupentixol und

- bei der Veränderung der *Depressions-symptomatik* SMD zwischen $-0,90$ ($-1,36$ bis $-0,44$) für Sulpirid und $+0,04$ ($-0,39$ bis $0,47$) für Flupentixol.

Die Ergebnisse blieben weitgehend konstant nach Adjustierung auf mögliche Effekt-beeinflussende Faktoren oder in Sensitivitätsanalysen, das statistische Vertrauen in die Effektschätzer war allerdings oftmals sehr niedrig.

Das relative Risiko (RR) für einen Studienabbruch aus irgendeinem Grund im Vergleich zu Placebo lag zwischen $0,52$ (95%-CrI $0,12$ bis $0,95$) bei Clopenthixol und $1,15$ ($0,36$ bis $1,47$) bei Pimozid. Weitere Sicherheitsanalysen ergaben im Vergleich zu Placebo

- ein RR für *Sedierung* zwischen $0,92$ ($0,17$ bis $2,03$) bei Pimozid und $10,20$ ($4,72$ bis $29,41$) bei Zuclophenthixol,
- ein RR für den notwendigen *Einsatz eines Antiparkinson-Medikaments* zwischen $0,46$ ($0,19$ bis $0,88$) bei Clozapin und $6,14$ ($4,81$ bis $6,55$) bei Pimozid,
- eine *Gewichtszunahme* zwischen $0,16$ kg ($-0,73$ bis $0,40$) bei Ziprasidon und $3,21$ kg ($2,10$ bis $4,32$) bei Zotepin,
- eine Veränderung des *Prolactin-Spiegels* zwischen $-77,05$ ng/ml ($-120,23$ bis $-33,54$) bei Clozapin und $+48,51$ ng/ml ($43,52$ bis $53,51$) bei Paliperidon und
- eine Veränderung der *QTc-Zeit* zwischen $-2,21$ ms ($-4,54$ bis $0,15$) bei Lurasidon und $23,90$ ms ($20,56$ bis $27,33$) bei Sertindol.

Diskussion und Fazit der Autoren

In der wohl bisher größten Netzwerk-analyse auf dem Gebiet der Schizophrenie-Therapie mit insgesamt 32 älteren und neueren Antipsychotika ergaben sich durchgehend überlegene Effekte auf die Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Placebo. Die besten Ergebnisse generierte Clozapin, wenngleich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Antipsychotika insgesamt nicht substanziell waren. Wahrscheinlich

existieren aber durchaus Unterschiede in den Effekten einzelner Antipsychotika, die sich allerdings in den bisher eingesetzten, subjektiv erhobenen Symptomskalen kaum niederschlagen, diskutieren die Autoren.

Vor allem Studien mit neueren Antipsychotika lieferten zusätzlich Angaben zu Veränderungen bei Positiv- und Negativsymptomen, hier waren aber die Ergebnisse im Großen und Ganzen vergleichbar und proportional mit den Veränderungen bei der Allgemeinsymptomatik.

Deutlichere Unterschiede gab es dagegen bei den Nebenwirkungen wie Sedierung, Gewichtszunahme, extrapyramidale Störungen und QTc-Verlängerung, die sich gerade bei einer antipsychotischen Langzeitmedikation bemerkbar machen. Generell wurden bei den älteren Antipsychotika tendenziell eher extrapyramidale Störungen und Prolactin-Erhöhungen registriert, bei den neueren Antipsychotika eher Gewichtszunahme oder Sedierung.

Insgesamt steht mit den heute verfügbaren Antipsychotika eine große Palette

wirksamer Substanzen für die Schizophrenie-Therapie zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil eine individuelle Behandlung ermöglichen, so das Resümee der Autoren.

Quelle

Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939–51. Epub July 11, 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).

Schizophrenie

Transdermales Estradiol zusätzlich zu Antipsychotika bei Frauen im gebärfähigen Alter

Dr. Jasmine Thibaut, Stuttgart

Die zusätzliche transdermale Applikation von Estradiol zur bestehenden antipsychotischen Therapie hatte einen positiven Effekt auf die Symptomatik bei Frauen mit Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen. Allerdings war dieser Effekt auf Frauen über 38 Jahren begrenzt.

Obwohl Antipsychotika bei Schizophrenie Symptomatik, Mortalität und Morbidität verringern, können sie die negativen Symptome und die kognitiven Einschränkungen, die mit der Erkrankung einhergehen, kaum beeinflussen. Darüber hinaus können Antipsychotika beträchtliche Nebenwirkungen zur Folge haben. Frühere Studien haben einen möglichen positiven Effekt von Estradiol bei Frauen mit Schizophrenie gefunden. Allerdings wurden diese Ergebnisse bisher nicht repliziert.

Wissenschaftler aus Moldavien gingen deshalb in einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie der Frage nach, wie sich eine transdermale Estradiol-Applikation zusätzlich zur antipsychotischen Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter auswirkt.

Studiendesign

Für diese acht Wochen andauernde Studie wurden 200 prämenopausale Frauen im Alter von 19 bis 46 Jahren mit nach DSM-V diagnostizierter Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung rekrutiert und in zwei Gruppen randomisiert. Zusätzlich zu ihrer antipsychotischen Medikation erhielten die Patientinnen entweder

- ein Estradiol-Pflaster (200 µg, Wechsel 2×/Woche) (n = 100) oder
- ein Placebo-Pflaster (n = 100).

Primärer Endpunkt war die positive Subskala des PANSS (Positive and negative syndrome scale)-Fragebogens. Bei diesem Messinstrument entsprechen niedrigere Werte weniger Symptomen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der PANSS-Gesamtscore, der Clinical Global Impression Scale (CGI)-

Severity Score, der Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)-Fragebogen und der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Estradiol altersabhängig wirksam

Das mediane Alter in beiden Gruppen betrug 38 Jahre. Für beide Gruppen gemeinsam lag der Anfangsscore der positiven Subskala des PANSS bei 19,6 Punkten. In beiden Gruppen verbesserte sich der Score deutlich und lag nach acht Wochen:

- in der Estradiol-Gruppe bei 13,4 Punkten und
- in der Placebo-Gruppe bei 14,4 Punkten.

Im Vergleich zu Placebo lag die Verbesserung auf der positiven Subskala des PANSS bei $-0,94$ Punkten (95%-Konfidenzintervall[KI] $-1,64$ bis $-0,24$; $p=0,008$; Effektstärke=0,38) und war damit statistisch signifikant. Auch der PANSS-Gesamtscore und der MADRS-Score verbesserten sich in der Estradiol-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Beim CGI-Severity-Score und beim BACS konnten keine Unterschiede zwischen der Estradiol- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden. In Post-hoc-Analysen wurde ermittelt, dass die Verbesserung der Symptomatik bei fast allen Frauen über 38 Jahren erfolgte. Bei jüngeren Patientinnen (< 38 Jahre) wurde