

Depotmedikation bei Schizophrenie

Neue Studie vergleicht Paliperidon-Depot mit Haloperidol-Depot – genaue Analyse der Originalpublikation lohnt sich

Ulf Müller, Magdeburg

Im Mai konnte man im politischen Teil des Ärzteblatts online eine Zusammenfassung [1] zu einer kürzlich publizierten Studie [2] finden, die mit der Überschrift „Schizophrenie: Haloperidol-Depot besteht Vergleich mit neuem Antipsychotikum“ betitelt war. In dieser Zusammenfassung – nebenbei bemerkt eine fast wörtliche Übersetzung des Editorials zu dieser Studie in JAMA [3] – werden die bei Paliperidon stärker vorhandenen Nebenwirkungen (Prolactin-Erhöhung) dramatisierend inklusive angeblicher befürchteter, nicht jedoch gesicherter(!) Folgen geschildert, während die Unterschiede zugunsten des Paliperidon-Depots im Bereich der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen eher bagatellisiert werden. Zum Schluss wird natürlich noch erwähnt, dass in den letzten Jahren viele Studien und Metaanalysen die für die neuen (und teuren!) Antipsychotika beanspruchten Vorteile infrage gestellt haben. Für den (Laien-)Leser ohne Zugang zur Originalpublikation kann es nach dieser Zusammenfassung somit nur eine Deutungsweise geben: „Alt ist so gut wie neu, aber neu kostet mehr als 30-mal so viel wie alt.“ Bedenkt man, dass insbesondere Kurzmeldungen aus dem politischen Teil des Ärzteblatts in der Laienpresse und im Internet viel zitiert und für „bare Münze“ genommen werden, kann eine solche Darstellung durchaus eine gewisse meinungsbildende Macht, insbesondere unter Laien, ausüben.

Während mittlerweile jede wissenschaftliche Publikation ohne eindeutig dargelegte Interessenskonflikte aller Autoren gar nicht erst zur Publikation gelangt (so auch im wissenschaftlichen Teil des deutschen Ärzteblatts), reicht es im politischen Teil des deutschen Ärzteblatts, eine solche Zusammenfas-

sung sogar ohne Nennung des Autors nur mit Autorenkürzel zu veröffentlichen. Auf Nachfrage wurde durch das Ärzteblatt zwar der Name des Autors bekanntgegeben, doch Interessenskonflikte oder die Qualifikation des Autors (Psychiater? Sonstiger Arzt? Journalist? Krankenkassenmitarbeiter?) waren auf Nachfrage nicht erhältlich.

Studiendesign

Auf den ersten Blick erscheint diese hochrangig publizierte Studie im Studiendesign sehr solide. In die multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie wurden 311 erwachsene Patienten mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung in 22 US-amerikanischen Zentren eingeschlossen, die als Risikopatienten bezüglich einer Exazerbation der Psychose eingestuft wurden (z.B. durch komorbiden Konsum psychotroper Substanzen und/oder eine aus der Anamnese bekannte Non-Compliance) und bei denen man davon ausging, dass sie von einer Depotmedikation profitieren würden. Ausgeschlossen waren Patienten, die unter oraler antipsychotischer Medikation stabil waren, bei denen ein Benefit aufgrund früheren Nichtansprechens auf die Studienmedikation unwahrscheinlich erschien oder die unter der Studienmedikation in der Vergangenheit trotz klinischer Wirkung starke Nebenwirkungen entwickelt hatten. Als primärer Zielpunkt wurde – auf den ersten Blick auch klinisch relevant klingend – ein Therapieversagen innerhalb des Studienzeitraums von 24 Monaten gewählt. Therapieversagen wurde definiert durch eine erneute stationäre Aufnahme, eine deutliche Zunahme der ambulanten Vorstellungen des Patienten im Zentrum, die Entscheidung des Studienarztes, dass auch nach acht

Wochen Depot-Medikation die initiale orale Medikation nicht abgesetzt werden konnte, oder durch die Entscheidung des Studienarztes, die Depot-Medikation wegen nicht ausreichendem therapeutischen Effekt abzusetzen. Sekundäre Studienziele waren Nebenwirkungen der Studienmedikation. Nach Einschluss wurden die Patienten 1:1 in die Paliperidon- oder Haloperidol-Arme randomisiert und erhielten zu Beginn diese Medikation oral. Nach 4 bis 7 Tagen erfolgte die Einstellung auf die Depotform gemäß der Fachinformation. Die Dauerdosis konnte im Verlauf durch den Studienarzt angepasst werden, im Durchschnitt erhielten die Patienten zwischen 129 und 169 mg Paliperidon-Palmitat (entspricht etwa 75–100 mg Paliperidon) oder zwischen 67 und 83 mg Haloperidol-Decanoat (entspricht etwa 50–75 mg Haloperidol). Die Teilnehmerzahl wurde anhand der Annahme kalkuliert, dass es in der Haloperidol-Gruppe eine Versagensrate von 0,56 und in der Paliperidon-Gruppe eine Versagensrate von 0,4 geben wird; es wurde zu Beginn also von einer Überlegenheit zugunsten von Paliperidon ausgegangen.

Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung wurden 290 der 311 randomisierten Patienten eingeschlossen. Bezüglich des primären Endpunkts (Therapieversagen) gab es keinen statistischen Unterschied. 49 Patienten (33,8%) in der Paliperidon-Gruppe und 47 (32,4%) in der Haloperidol-Gruppe wurden als Therapieversager gewertet. Im e-Supplement

*Dr. med. Dr. med. univ. Ulf J. Müller,
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Klinik
für Psychiatrie und Psychotherapie, Leipziger
Str. 44, 39120 Magdeburg, E-Mail: ulf.mueller@
med.ovgu.de*

zur Studie werden die einzelnen Gründe des Therapieversagens für die beiden Gruppen gelistet, allerdings ohne statistische Auswertung bezüglich möglicher Gruppenunterschiede. Häufigster Grund des Therapieversagens war die erneute stationäre Aufnahme.

Bezüglich der sekundären Studienergebnisse (Nebenwirkungen) gab es einige statistisch signifikante Unterschiede. So kam es in der Paliperidon-Gruppe zu einer Gewichts- und in der Haloperidol-Gruppe zu einer Gewichtsabnahme. In den untersuchten Laborparametern bezüglich metabolischer Effekte (HbA_{1c}, Glucose, Cholesteroll, Triglyceride) gab es keine Unterschiede. Der Anstieg des Prolactin-Spiegels in der Paliperidon-Gruppe war gegenüber der Haloperidol-Gruppe zwar signifikant erhöht, die angegebenen Spiegelbereiche lagen jedoch nicht im pathologischen Bereich. Unterschiede bezüglich sexueller Dysfunktionen, Galaktorrhö oder Gynäkomastie gab es keine.

Während in den beiden Ratingskalen zu neurologischer Symptomatik AIMS (Abnormal involuntary movement scale) und SAS (Simpson-Angus extrapyramidal scale) und auch im Auftreten vermutlicher tardiver Dyskinesie anhand der Schooler-Kane-Kriterien keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, kam es in der Haloperidol-Gruppe zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Akathisie gemäß der BAS (Barnes akathisia scale). Etwas im Widerspruch zu den Werten in der AIMS, SAS und Schooler-Kane kam es in der Haloperidol-Gruppe zu einer statistisch signifikant häufigeren Einnahme von Medikamenten gegen EPS (extrapyramidalmotorische Symptome) oder Akathisie. Ebenso im Widerspruch zu diesem fehlenden Unterschied bezüglich neurologischer Symptome ist die Abbruchquote der Probanden aufgrund neurologischer Nebenwirkungen: Während in der Haloperidol-Gruppe neun Patienten die Studie abbrachen, kam es in der Paliperidon-Gruppe nur zu drei Studienabbruchern aufgrund neurologischer Nebenwirkungen, die Abbruchquote

wegen tardiver Dyskinesien war in der Haloperidol-Gruppe gar um 400% (4:1) gegenüber der Paliperidon-Gruppe erhöht.

Kritische Betrachtung des Designs, Ergebnisse und deren Interpretation

Wie bereits berichtet, erscheint die Studie auf den ersten Blick sauber in Planung, Durchführung und Darstellung der Ergebnisse, die als Quintessenz zeigen, dass es unter Haloperidol- und Paliperidon-Depots zu einer gleich hohen Therapieversagensquote kommt.

Angesichts dieser sehr deutlichen und bezüglich dem Alltagsnutzen sehr relevanten Ergebnisse, aber auch angesichts der Tatsache, dass die Studie in einer der renommiertesten klinischen Fachzeitschriften (Impact Factor 30) publiziert ist und somit eine große mediale Aufmerksamkeit auf sich richtet, erscheint eine kritische Auswertung und Interpretation der publizierten Ergebnisse angebracht.

Aus klinischer Sicht am relevantesten ist die detaillierte Analyse der Ergebnisse unter Einbeziehung der Demographie, bei der es keine relevanten Gruppenunterschiede gab. Die eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 43 bis 45 Jahre alt, seit dem 23. bis 24. Lebensjahr psychisch erkrankt und hatten mit 26 bis 27 Jahren erstmals eine antipsychotische Medikation erhalten. Zwischen 27 und 50% der Probanden waren (oder sind? Dies wird nicht näher spezifiziert) in den fünf Jahren vor Einschluss alkohol- und/oder drogenabhängig oder betrieben zumindest einen Missbrauch. Der Gesamtscore der PANSS (Positive and negative syndrome scale) bei Einschluss betrug 70 bis 73. Verbunden mit dem Alter und der Krankheitsdauer entsteht der Eindruck, dass sicherlich keine akuten und schwer produktiv-psychotischen Patienten eingeschlossen wurden, sondern dass es sich bei der Studienpopulation um chronifizierte/residuale Patienten handelt, die sich anhand des PANSS-Scores im Übergang von einer leichten zur mäßigen Symptomatik befinden. Nicht erwähnt wird, ob und wenn ja wie lange die Patienten in den

letzten Monaten und Jahren antipsychotisch behandelt worden sind.

Ein weiteres Indiz für den vermuteten chronifizierten und somit pharmakotherapeutisch schwer beeinflussbaren Status der Patienten ist die extrem geringe Reduktion des PANSS-Scores um nicht einmal 10% vom Baselinewert nach sechs Monaten, die in der Studie allerdings gar nicht kommentiert wird und leider die einzige Nennung einer PANSS-Veränderung in der Publikation bleibt. Insbesondere werden keine differenzierten Angaben zu PANSS-Veränderungen bei den Patienten gemacht, die als Therapieversager deklariert werden. Da eines der Therapieversagerkriterien die Tatsache war, dass der Studienarzt die anfangs noch zulässige orale Zusatzmedikation nicht absetzen konnte, stellt sich die Frage, nach welchen Kriterien er dies entschieden hat. Zumindest würden die meisten klinisch erfahrenen Kollegen eine PANSS-Reduktion um lediglich knapp 10% nicht unbedingt als klinischen Erfolg sehen, sodass man eigentlich davon ausgehen müsste, dass alle Patienten aufgrund der geringen klinischen Verbesserung als Therapieversager deklariert werden müssten.

Unter der Annahme dass es sich um residuale Patienten mit ausgeprägter negativer und kognitiver Symptomatik handelt, wäre das Ergebnis im PANSS erklärbar. Da sowohl klassische als auch atypische Neuroleptika bekannter Weise bei Residuen nur einen geringen therapeutischen Effekt haben, ist es nahezu unlauter, eine Wirksamkeitsstudie mit dem klinischen Endpunkt „Therapieversagen“ mit einer solchen Population durchzuführen, ohne dies genauer zu erklären. Leider wird auch der häufigste Grund für Therapieversagen, die stationäre Aufnahme, in keiner Weise näher erklärt. Bei bis zu 50% Suchtmittelkonsum wäre es durchaus möglich, dass die Aufnahme nur deshalb erfolgte (Intoxikation, Entzug, durch hohen Konsum getriggerte akut-psychotische Symptomatik). Daraus auf ein Therapieversagen beider Substanzen rückzuschließen ist aus klinischer Sicht schlicht nicht möglich und auch aus Studiensicht unsauber berichtet.

Auffallend ist auch die Darstellung der neurologischen Nebenwirkungen. Betrachtet man den Gebrauch von Medikamenten gegen Akathisie und/oder EPS, aber vor allem die Abbruchquote aufgrund neurologischer Nebenwirkungen, so zeigt sich ein klarer Vorteil für Paliperidon. Die „neutrale“ Darstellung, dass es in den Rating-Skalen keine Unterschiede gegeben habe, wird durch einen Trick in der selektiven Darstellung einzelner Werte erzielt. Es ist durchaus möglich, dass eine detailliertere Darstellung der Rohdaten den klinischen Befund (mehr EPS bei Haloperidol) bestätigt hätte. Beispielhaft soll dieser „Trick“ bei der Angabe der AIMS-Scores aufgezeigt werden. Die AIMS-Skala wurde in den 1970er-Jahren erfunden und teilt sich in 12 Teilbereiche oder Punkte, die durch den Untersucher bewertet werden müssen. Die ersten 7 Punkte beziehen sich jeweils auf eine Körperteilregion, in der EPS auftreten können, und der Untersucher soll auf einer Skala von null bis vier (0=nein, 1=eventuell leicht oder noch normal, 2=leicht, 3=mittel, 4=schwer) angeben, ob Symptome vorliegen oder nicht. Punkt 8 ist eine Gesamtbewertung mit einem einzigen Wert, bei der der höchste in den vorherigen sieben Punkten erreichte Wert angegeben wird; in wie vielen Körperregionen insgesamt erhöhte Werte (identisch oder geringer als der höchste) erreicht wurden, wird nicht angegeben. Die Punkte 9 bis 12 beziehen sich auf den Zahnstatus der Probanden sowie die Einschränkungen durch und Selbstwahrnehmung von diesen EPS-Symptomen. In der vorliegenden Studie wird lediglich der Wert aus Punkt 8 angegeben und ausgewertet. Dieser Wert ist aber bezüglich des möglichen kumulativen Auftretens von EPS-Symptomen in unterschiedlichen Körperregionen und der damit verbundenen möglichen alltäglichen Beeinträchtigung nicht aussagekräftig. Es ist gut möglich, dass die Patienten in der Haloperidol-Gruppe durchschnittlich in fünf von sieben Körperregionen EPS mit Schwere „2“ erreicht haben und in der Paliperidon-Gruppe im Durchschnitt nur in zwei von sieben

Regionen. Die klinische Auswirkung/Beeinträchtigung dürfte nachvollziehbar bei steigender Anzahl betroffener Regionen (bei gleicher Schwere) größer sein und könnte somit die höhere Abbruchquote und den häufigeren Konsum von Medikamenten gegen EPS erklären.

Anzumerken ist, dass die Autoren selbst einen möglichen Vorteil zugunsten von Paliperidon zumindest in der Diskussion nicht ausschließen. Im Editorial (und der „Übersetzung“ im deutschen Ärzteblatt) findet dies dann keine Erwähnung mehr, sondern man stellt den klinisch wahrscheinlich irrelevanten Anstieg des Prolactin-Werts dramatisierend dar, während man die auf jeden Fall klinisch hochrelevanten neurologischen Nebenwirkungen unsachlich und unkritisch als gleich häufig angibt.

Zusammenfassung

Nach genauerer Betrachtung der Demographie der eingeschlossenen Studienpopulation, der im klinischen Detail unpräzisen Endpunkte und der fast fehlenden klinischen Angaben ist es schwer nachzuvollziehen, wie eine solche Studie so hochrangig publiziert werden konnte. Der initial alltagsrelevant und realitätsnah wirkende primäre Endpunkt „Therapieversagen“ und „stationäre Wiederaufnahme“ ist so schwammig dargestellt, dass eine klinische Aussagekraft nicht abgeleitet werden kann. Übrig bleiben lediglich die gut bekannten und oben dargestellten Nebenwirkungen der beiden Substanzen.

Umso skandalöser ist die absolut unqualifizierte, das Editorial des Primärjournals fast plagierende Zusammenfassung im politischen Teil des deutschen Ärzteblatts. Schon die Überschrift im Ärzteblatt missachtet die konkrete Hypothese der Studie. Es wurde bei Planung der Studie und ihrer Statistik von einer Überlegenheit des Paliperidons, nicht von einer Gleichwertigkeit des Haloperidols ausgegangen. Dies mag überkritisch klingen, aber die Wahrnehmung, die beim Leser ankommt, wird dadurch bewusst manipuliert. Anstatt die neue Substanz zu

kritisieren (Negativdarstellung), wird die alte Substanz als gleichwertig (und billiger) dargestellt (Positivdarstellung). Ziel ist es scheinbar nicht mehr, die moderne Medizin fachlich und sachlich zu kritisieren, sondern schlicht die alte Medizin zu glorifizieren. Das ist einfacher, wirkt harmonischer, doch das gewünschte Ergebnis ist dabei das gleiche: Kostensparen auf Kosten der Patienten, die eh keine Lobby haben. Die Unterschiede in den vorhandenen und für die Betroffenen oft unerträglichen und teils zu einer schweren zusätzlichen Behinderung führenden extrapyramidalen Nebenwirkungen werden bagatellisiert und verwässert, während hypothetische Langzeitfolgen ohne eindeutige Evidenz (Osteoporose durch erhöhtes Prolactin) überdramatisiert werden. Als Arzt bin ich verpflichtet, den Patienten die bestmögliche Behandlung mit den geringsten bzw. den ungefährlichsten Nebenwirkungen zukommen zu lassen – ungeachtet der Kosten. Sollte die politische Redaktion des deutschen Ärzteblatts der Meinung sein, dass schwerwiegende und teils irreversible Nebenwirkungen wie tardive Dyskinesien angesichts des großen Preisunterschieds von Patienten zu tolerieren sind, dann sollten sie diese gesundheitspolitische Meinung klar und offen vertreten, anstatt zu versuchen, durch die ungenaue und unsachliche Zusammenfassung von Studien diese Meinung als wissenschaftlich fundiertes Sachwissen zu verbreiten.

Interessenkonflikte

Land Sachsen-Anhalt; Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R; dt. Forschungsgemeinschaft, DGPPN, dt. Balintgesellschaft, dt. Gesellschaft Verhaltenstherapie, Marburger Bund, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka Pharma

Literatur

1. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58769/Schizophrenie-Haloperidol-Depot-besteht-Vergleich-mit-neuem-Antipsychotikum?s=paliperidon>.
2. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1872802>.
3. McEvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs. haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia. A randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1978–86 (<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1872816>).