

**Abb. 1. QUALIFY-Studie: Überlegene Verbesserung des Gesamtwerts der Heinrichs-Carpenter Quality-of-Life Scale (QLS) unter Aripiprazol-Depot versus Paliperidonpalmitat [mod. nach 10]. \*  $p < 0,05$  Aripiprazol-Depot vs. Paliperidonpalmitat**

>5,0 Punkten auf der QLS-Skala wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen [8].

Unter der Therapie mit Aripiprazol-Depot stieg der QLS-Gesamtwert bis Woche 28 gegenüber Baseline um  $7,5 \pm 1,53$  und unter Paliperidon-Depot um  $2,80 \pm 1,62$  (Differenz 4,67;  $p = 0,036$ ). Bereits nach Applikation der zweiten Dosis zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abb. 1). Die Überlegenheit von Aripiprazol-Depot zeigte sich in allen vier Domänen der QLS. Auch in Bezug auf den sekundären Endpunkt, die

Abnahme des CGI-S (Clinical global impression-severity scale)-Scores schnitten die mit Aripiprazol-Depot behandelten Patienten signifikant besser ab als die Vergleichsgruppe ( $p = 0,004$  vs. Paliperidon-Depot) [10]. Beide Atypika waren generell gut verträglich; die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate betrug 11,1% unter Aripiprazol-Depot und 19,7% unter Paliperidonpalmitat [10].

#### Quelle

Prof. Dr. Ofer Agid, Toronto/Kanada, Prof. Dr. Philip Gorwood, Paris, Prof. Dr. Dieter Naber, Hamburg; Satellitensymposium „Long-acting injectable antipsychotics: Beyond relapse prevention in schizophrenia“, veranstaltet von Otsuka Pharma und Lundbeck GmbH im Rahmen des 23. Kongresses der European Psychiatric Association (EPA), Wien, 29. März 2015.

#### Literatur

1. Ascher-Svanum H, et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006;67:453–60.
2. Boyer L, et al. Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:15.
3. Brissos S, et al. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res* 2008;160:55–62.

4. Emsley R, et al. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:117–21.
5. Fleischhacker WW, et al. Effects of aripiprazole once-monthly on domains of personal and social performance: results from 2 multicenter, randomized, double-blind studies. *Schizophr Res* 2014;159:415–20.
6. Hasan A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2–44.
7. Heinrichs DW, et al. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984;10:388–98.
8. Jones PB, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079–87.
9. Lambert M, et al. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:393–407.
10. Naber D, et al. Aripiprazole once-monthly is superior to paliperidone palmitate in a randomized, head-to-head clinical study. 23. Kongress der European Psychiatric Association (EPA), Wien, 28.–31. März 2015. Poster EPA15–1973.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

## Schwangerschaft

### Sicherheit von atypischen Antipsychotika

In einer stringent gematchten kanadischen Kohorten-Studie zeigte sich für die isolierte Anwendung von Atypika in der Schwangerschaft kein erhöhtes negatives Risiko für die mütterliche Gesundheit oder die wichtigsten Geburtsparameter verglichen mit einer Kontroll-Gruppe. Dennoch ist der Einfluss verschiedener anderer Faktoren unklar. Für eine werdende Mutter mit ernsthafter psychotischer Erkrankung wird die Weiterführung einer antipsychotischen Therapie mit Atypika zur psychiatrischen Stabilisierung während und nach der Schwangerschaft aber als sicher gerechtfertigt angesehen.

In den letzten Jahren hat die Anwendung antipsychotischer Arzneimittel während der Schwangerschaft stetig zugenommen. Dennoch ist die Studienlage zur Sicherheit von Atypika in der Schwangerschaft gering. Frühere Studien basierten meist auf der Untersuchung von „Typika“, welche heutzutage deutlich seltener verwendet werden.

Die wenigen Daten zur Anwendung von Atypika in der Schwangerschaft warnten vor einem möglichen erhöhten metabolischen und thromboembolischen Risiko für die Mutter mit entsprechenden Folgen für das Kind [1, 3]. Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings durch die geringe Probandenzahl und die fehlende Adjustierung

von Störgrößen stark limitiert. In einer groß angelegten Kohortenstudie [5] untersuchten kanadische Forscher insgesamt 1021 Frauen unter antipsychotischer Therapie mit Atypika während der Schwangerschaft mit dem Ziel, die Auswirkungen einer solchen Therapie auf die Gesundheit der Mutter und des werdenden Kindes zu erfassen.

#### Studienmethodik

Mithilfe verschiedener Datenbanken des Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) in Toronto, Ontario, wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2012 eine Ein-Kind-Geburt (Lebend- oder Totgeburt) in einem Krankenhaus in Ontario, Kanada hatten. Eingeschlossen wurden Frauen, die während der Schwangerschaft mindestens zwei aufeinanderfolgende Verordnungen für antipsychotische Arzneimittel erhalten hatten, von

denen mindestens eines in die Zeit des ersten oder zweiten Trimesters fiel.

Zur Adjustierung der Ergebnisse hinsichtlich möglicher Störgrößen während der Stichprobenselektion, wurden die Frauen unter Antipsychotikatherapie (Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon; Verum-Gruppe) mit Frauen ohne eine solche Therapie (Kontroll-Gruppe) 1 : 1 mittels eines sogenannten „high dimensional propensity score“ (HDPS) gematcht. Dabei wurden acht Parameter („Dimensionen“) berücksichtigt, die indirekt Aufschluss über den Gesundheitszustand der Frauen gaben, u. a. eingelöste Arzneimittelverordnungen, Krankenhausdiagnosen und Krankenhausbehandlungen im Jahr vor Einschluss in die Kohorte.

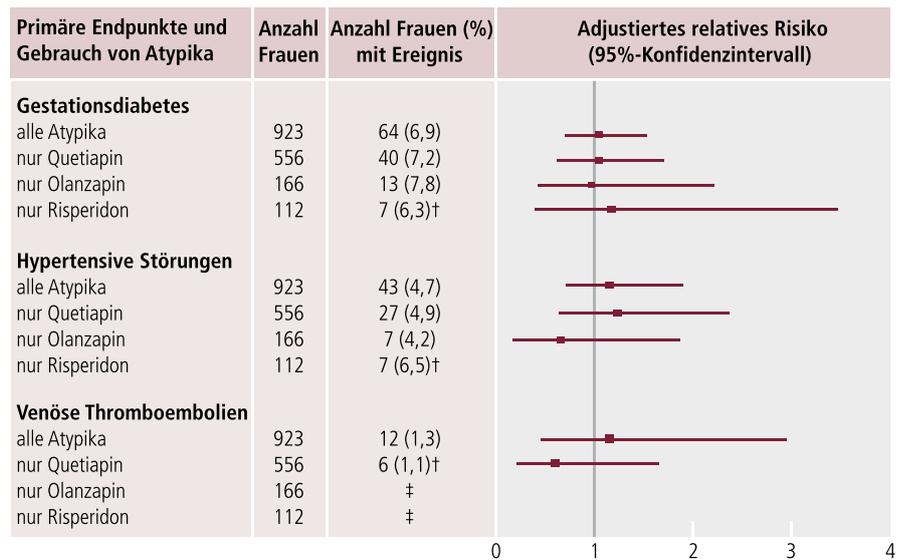
Die wichtigsten Endpunkte der Studie betrafen in Bezug auf die mütterliche Gesundheit: das Auftreten von Gestationsdiabetes, von hypertensiven Störungen während der Schwangerschaft (Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie und Eklampsie) oder venöse Thromboembolien (im Rahmen der Schwangerschaft bis zu 42 Tage postpartal). Wichtige perinatale Endpunkte waren eine Frühgeburt nach weniger als 37 Wochen Schwangerschaft und ein Geburtsgewicht außerhalb der Norm (<3%-Perzentile oder >97%-Perzentile).

**Resultate**

Insgesamt wurden 1021 Frauen unter Antipsychotikatherapie mit 1021 Frauen ohne eine solche Therapie 1 : 1 mittels HDPS gematcht.

Für die Frauen unter einer antipsychotischen Therapie während der Schwangerschaft ergab sich kein erhöhtes Risiko für die mütterlichen Endpunkte Gestationsdiabetes, hypertensive Störungen oder venöse Thromboembolien im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Die Rate-Ratios der einzelnen Ereignisse (Abb. 1) betragen 1,1 (95%-Konfidenzintervall 0,77–1,57), 1,12 (0,77–1,57) und 0,95 (0,40–2,27).

Die relative Rate an Frühgeburten war bei allen Müttern – der Verum-Gruppe (14,5%) wie auch der gematchten Kontroll-Gruppe (14,3%) – vergleichs-



† Werte zu relativem Risiko basierend auf geringer Ereignisrate  
‡ Ereignisraten und relatives Risiko sehr gering

**Abb 1. Relatives Risiko der primären Endpunkte zur mütterlichen Gesundheit von Frauen unter Antipsychotikatherapie vs. Frauen ohne eine solche Therapie [nach 5]**

weise hoch und unterschied sich kaum (Rate-Ratio 0,99). Ebenso wenig war ein besonders niedriges oder besonders hohes Geburtsgewicht mit dem Gebrauch von antipsychotischen Arzneimitteln in der Schwangerschaft assoziiert (Rate-Ratios 1,21 [0,81–1,82] und 1,26 [0,69–2,29]).

**Ausblick**

Die Therapie mit Antipsychotika während der Schwangerschaft wirkte sich in der vorliegenden Studie nicht nachteilig auf die mütterliche Gesundheit oder auf wichtige perinatale Endpunkte aus. Dennoch und auch unter Berücksichtigung früherer Studien [2, 4] stellen antipsychotische Arzneimittel in der Schwangerschaft wohl ein erhöhtes absolutes Risiko für unerwünschte Ereignisse bei Mutter und Kind dar.

Neben vielen Stärken der Studie, insbesondere der Anwendung einer stringenten „Matching-Prozedur“, hat die Studie auch Limitationen. So wurden lediglich Frauen eingeschlossen, die auf öffentliche Gesundheitsfürsorge angewiesen waren. Das trifft in Kanada auf geschätzte 70% der schwangeren Frauen unter einer antipsychotischen Therapie zu. Dennoch lassen sich die Daten der Studie nicht zwangsläufig auf alle Schwangeren generalisieren. Außerdem ist der Einfluss von Faktoren wie der

zusätzlichen Einnahme anderer Arzneimittel, Substanzen oder Alkohol, sowie Einnahme von antipsychotischen Medikamenten vor der Schwangerschaft unklar und sollte in künftigen Studien beleuchtet werden.

Allgemein muss bei der Entscheidung, ob eine antipsychotische Medikation während der Schwangerschaft eingenommen werden soll, der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für Mutter und Kind abgewogen werden. Zudem sollte die Gesundheit der schwangeren Patientin stringent überwacht werden, insbesondere bezüglich der Risikoaspekte Diabetes, Hypertonie, Frühgeburt und fötales Wachstum.

**Literatur**

- 1 Barbui C, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Safety* 2014;37:79–90.
- 2 Boden R, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:715–21.
- 3 Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68(suppl 4):8–13.
- 4 Reis M, et al. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:279–88.
- 5 Vigod SN, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2298.

Dr. Danielle A. Stegmann, Stuttgart